

UNIVERSITE de GENEVE
Section de Pharmacie
Chimie Pharmaceutique

FACULTE des SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

UTILISATION DE DIPOLES-1,3 POUR LA
SYNTHESE DE C-NUCLEOSIDES.

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève pour
obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

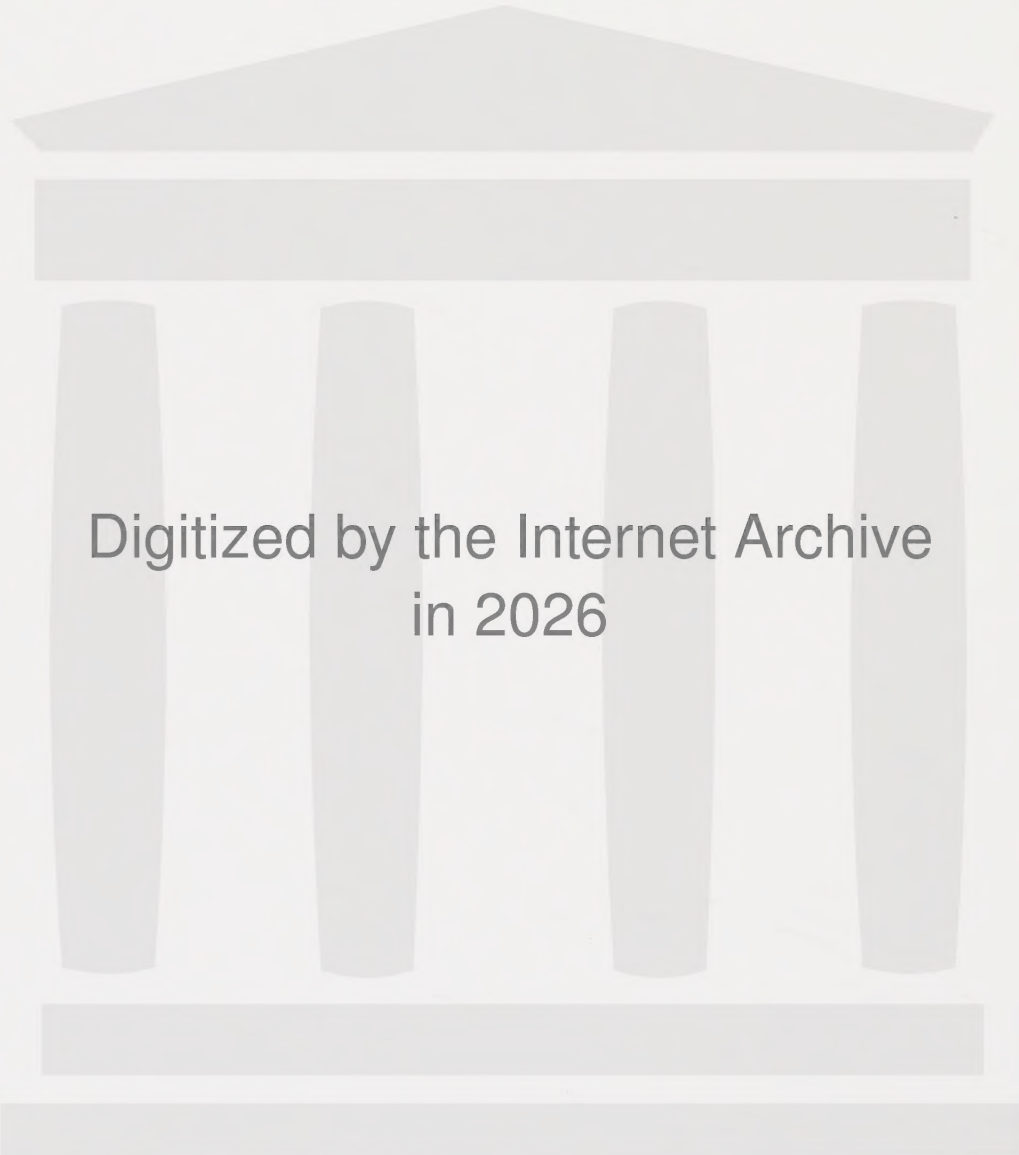
PAR

FRANCOISE PERRET
d'Ollon (Vaud)

THESE N° 1668

GENEVE
Imprimerie Jean Petey

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0013

UNIVERSITE de GENEVE

Section de Pharmacie

Chimie Pharmaceutique

FACULTE des SCIENCES

Professeur J.M.J. TRONCHET

UTILISATION DE DIPOLES-1,3 POUR LA
SYNTHESE DE C-NUCLEOSIDES.

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève pour
obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

PAR

FRANCOISE PERRET

d'Ollon (Vaud)

THESE N° 1668

GENEVE

Imprimerie Jean Petey

1974

La Faculté des Sciences, sur le préavis du Professeur *Jean M.J. TRONCHET*, Directeur de thèse et d'une commission composée des Professeurs *J.-E. COURTOIS* (Membre de l'Académie Nationale de Médecine, France), *P. BURI* et *W. OPPOLZER* (de Genève) autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 Juillet 1974

Le Doyen

J. MULLER



Thèse N^o 1668

A MES PARENTS.

Effectuées de 1969 à 1974, les recherches qui ont permis l'élaboration de cette thèse ont été dirigées par le Professeur *Jean M.J. TRONCHET* dans les Laboratoires de Chimie Pharmaceutique et Organique Propédeutique de l'Université de Genève. Je tiens à lui exprimer ici toute ma respectueuse gratitude pour l'intérêt soutenu, la disponibilité constante et les conseils avisés qu'il n'a cessés de me prodiguer. Sa clairvoyante rigueur a été pour moi un aiguillon sans pareil.

A monsieur le Professeur *Jean-Emile COURTOIS*, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris et Membre de l'Académie Nationale de Médecine et aux Professeurs *Pierre BURI* et *Wolfgang OPPOLZER*, Professeurs à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève, j'adresse mes remerciements reconnaissants pour avoir bien voulu accepter, malgré leurs lourdes responsabilités, de faire partie du jury de cette thèse.

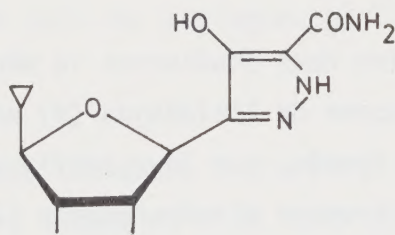
Je ne saurais oublier les chercheurs de l'équipe du Professeur *J.M.J. TRONCHET*, en particulier le Docteur *Françoise BARBALAT-REY* pour la mise au point du programme CINETIQUE et pour le calcul de certains spectres de RMN. sur l'ordinateur ni Monsieur *Alain GLANGETAS* pour le prêt de ses programmes et l'aide apportée lors d'établissement de mécanismes en SM.. L'excellente assistance technique et la grande gentillesse de Mademoiselle *Claudia WASER* m'ont été très précieuses. J'adresse aussi mes remerciements à Mademoiselle *Joëlle PONCET* pour la synthèse de (18) et à Monsieur *Jean-Bernard ZUMWALD* pour la préparation des dérivés (38), (39) et (40).

Je tiens à remercier le Docteur *Jeannine TRONCHET* pour ses judicieux conseils techniques et pour la lecture du manuscrit.

A Madame *Caroline-Sylvie BALTZINGER* s'adresse toute ma reconnaissance pour le remarquable travail qu'elle a fourni tant pour la dactylographie du manuscrit que pour le dessin des spectres et schémas exécutés avec conscience et savoir-faire.

INTRODUCTION GENERALE

Notre but initial consistait à synthétiser des analogues de la pyrazomycine, un C-nucléoside naturel pourvu d'une bonne activité antivirale et antitumorale :



Pyrazomycine

Ce but a été atteint. Cependant il s'est avéré au cours du travail que certains problèmes mécanistiques rencontrés étaient par eux-mêmes intéressants. Nous avons donc donné un certain développement à leur étude. Il s'agit principalement du mécanisme de l'halogénéation des hydrazones et des oximes, de la mise en évidence de réactions concurrentes de la cycloaddition dipolaire-1,3 et d'une étude des facteurs influençant la

régiosélectivité de la cycloaddition.

Ce travail est divisé en trois parties. Dans une première partie nous passons brièvement en revue la découverte, l'établissement des structures, la synthèse des C-nucléosides naturels, puis nous citons les grandes voies d'accès aux C-nucléosides synthétiques avant d'évoquer la contribution apportée à la résolution de ces problèmes par les travaux de notre Laboratoire.

La deuxième partie de ce travail - la partie générale - est divisée en six chapitres. Dans le premier, nous traiterons de la préparation de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-aldéhydo-*D*-ribose (4) et de certains de ses dérivés utiles pour sa caractérisation ou servant d'intermédiaires de synthèse ou encore de modèles pour l'étude conformationnelle au niveau de la liaison σ sp^2 - sp^3 des composés de cette série : désoxy-sucres, hydrazone, oxime, sucres insaturés cyanométhyléniques et méthylthiométhyléniques. C'est à partir de cet aldéhydo-sucre (4) que nous avons élaboré, en un ou plusieurs stades, tous les nouveaux produits décrits dans ce travail.

Dans le second chapitre nous étudierons le mécanisme de la bromation de la *p*-nitrophénylhydrazone de l'aldéhyde (4) en insistant sur les intermédiaires *gem*-bromoazo formés, sur leur configuration et sur leur transformation ultérieure en bromure d'hydrazonoyle (17) (cinétique). La chloration de l'oxime *syn* (8) et *anti* (9) nous permettra aussi de mettre en évidence des intermédiaires de réaction : trois dimères *gem*-chloronitroso (RR) (SS) et (RS) en équilibre avec les deux monomères (R) et (S) qui évolueront en chlorure d'oxime (24). La mise en évidence de ces intermédiaires prouve le mécanisme S_E2' de l'halogénéation.

Dans un troisième chapitre nous décrirons les pyrazoles obtenus à partir de bromure d'hydrazonoyle soit par cycloaddition, soit par addition nucléophile d'un réactif de Grignard suivie de cyclisation interne. La cycloaddition a lieu entre un dipolarophile acétylénique et la nitrilimine générée

in situ par addition de la triéthylamine sur le bromure d'hydrazonoyle. Cette addition nucléophile qui fournit une hydrazone acétylénique, est concurrente de la cycloaddition, ce qui sera prouvé par des expériences de deutérioration. Nous avons également fait, en milieu basique, des études cinétiques par spectrométrie ultraviolette (UV.) et à divers pH de la cyclisation des hydrazones acétyléniques en pyrazoles. L'existence d'un mécanisme concurrent de la cycloaddition est aussi prouvée dans le cas de l'oxyde de nitrile généré à partir du chlorure d'oxime (24). En plus du 3-glycosyl-isoxazole ainsi obtenu, nous décrivons la synthèse d'un 5-glycosyl-isoxazole.

Dans le chapitre IV nous étudierons la régiosélectivité de la cycloaddition et les conditions opératoires susceptibles d'influencer les proportions de tétrazine ("dimère" de la nitrilimine) et des deux carbométhoxy-pyrazoles substitués en C4 et en C5.

Nous présenterons dans le cinquième chapitre quelques C-nucléosides pyrazoliques généralement obtenus par modification des substituants du noyau pyrazole de divers C-nucléosides. Certains d'entre eux portant un groupement carboxamide sont des analogues particulièrement intéressants de la pyrazomycine.

Dans le chapitre VI nous tenterons enfin d'utiliser les données de résonance magnétique nucléaire (RMN.) et d'UV. pour préciser l'équilibre conformationnel de nos C-nucléosides pyrazoliques au niveau de la base et de la liaison base-sucre. Nous étudierons également la dégradation par spectrométrie de masse (SM.) d'un isoxazole et d'un pyrazole.

La troisième partie constituera la partie expérimentale de ce travail ; elle comprendra la description, chapitre par chapitre, des techniques de synthèse utilisées, des produits obtenus et des mesures cinétiques.

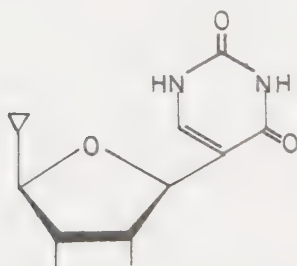
PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

1.1.- C-NUCLEOSIDES NATURELS.

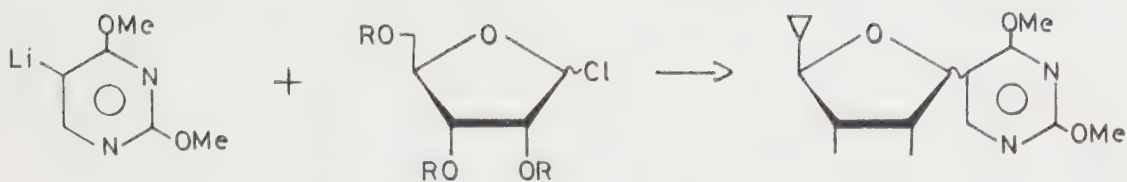
Les C-nucléosides - hétérosides où sucre et aglycone (azotée) sont liés par une liaison carbone-carbone - se sont taillés une place de choix en chimie pendant ces vingt dernières années. A noter que les C-glycosides - terpéniques, anthraquinoniques, flavoniques - sont abondants dans la nature et que seuls les produits pourvus d'activité antibiotique, antivirale ou antitumorale nous occuperont ici.

L'intérêt s'éveille avec la découverte de la pseudouridine par *Cohn et coll.* [1], son isolement [2] [3], et surtout la détermination de sa structure en 1959 [4] [5] ; sa configuration β sera prouvée trois ans plus tard [6].

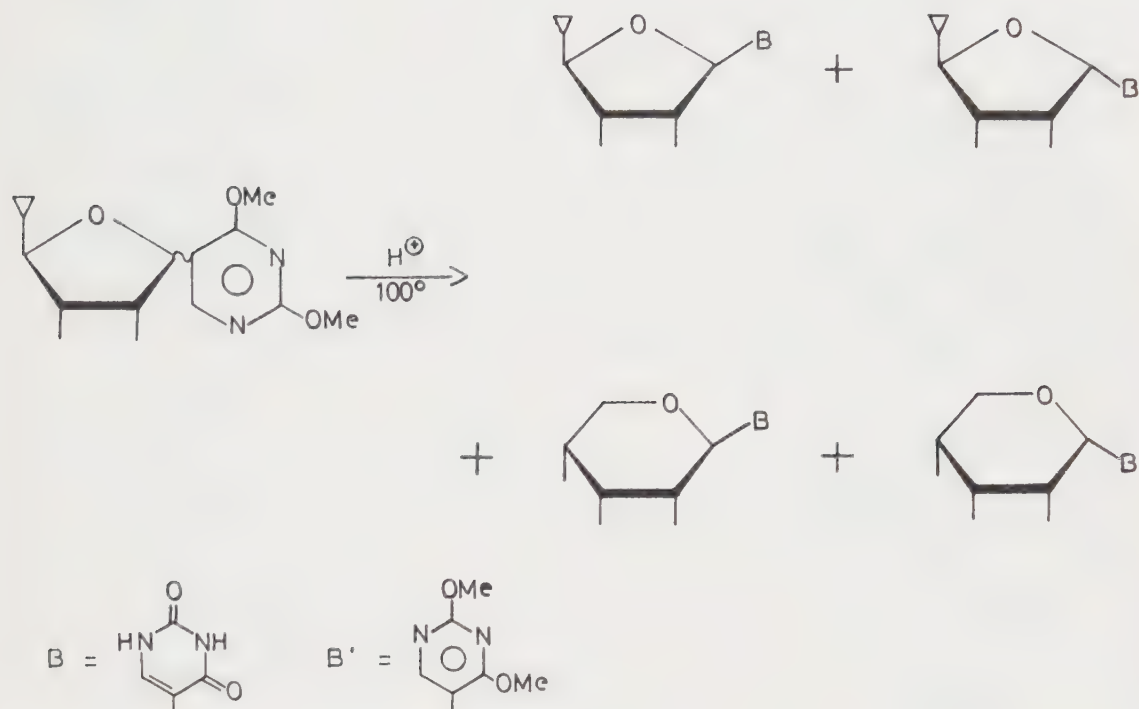


β -pseudouridine
s-anti

La grande stabilité de ce premier C-nucléoside naturel, son abondance dans les milieux biologiques les plus divers sous forme de nucléotide, sa localisation dans la région de l'anticodon des t-RNA [7] [8] stimulent les recherches. La synthèse qu'en feront *Shapiro et Chambers* en 1961 sera fortement compliquée par une expansion du cycle furannosique [9].



$R = \text{COPh}$



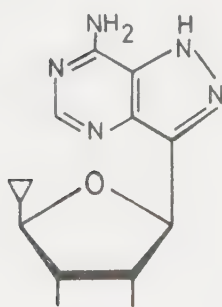
Le rendement en isomères furannosiques sera considérablement amélioré [10] [11] et la technique approfondie [12].

Le spectre de masse (SM.) de ces composés se différencie nettement de celui des N-nucléosides : le pic $B + 30$ (base + 30), $B - \overset{+}{\underset{H}{C}} = \text{OH}$, est le pic de base alors que l'abondance des pics $B + 1$ et $B + 2$ est très faible [13].

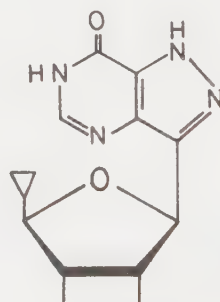
La conformation au niveau base-sucre de la β -pseudouridine en solution est *s-anti* [14] [15], celle de l' α -pseudouridine à l'état cristallin est identique [17].

Des recherches systématiques, encouragées par l'intérêt que présente ce C-nucléoside pyrimidinique, permettent d'isoler d'autres antibiotiques à caractère C-glycosidique : formycines (1964) (1965), showdomycine (1964), pyrazomycines (1969) (1973), oxazinomycine (1971).

De *Nocardia interforma* l'équipe d'Umezawa isole en 1964 la formycine A [18] et en 1965 la formycine B [19], d'ailleurs également présente dans *Streptomyces lavendulae* [20]. La structure de ces composés, déterminée par Robins et coll. [21], est confirmée presque simultanément par résonance magnétique nucléaire (RMN.) et diffraction des rayons X [22] ; la conformation base-sucre est *s-syn* :

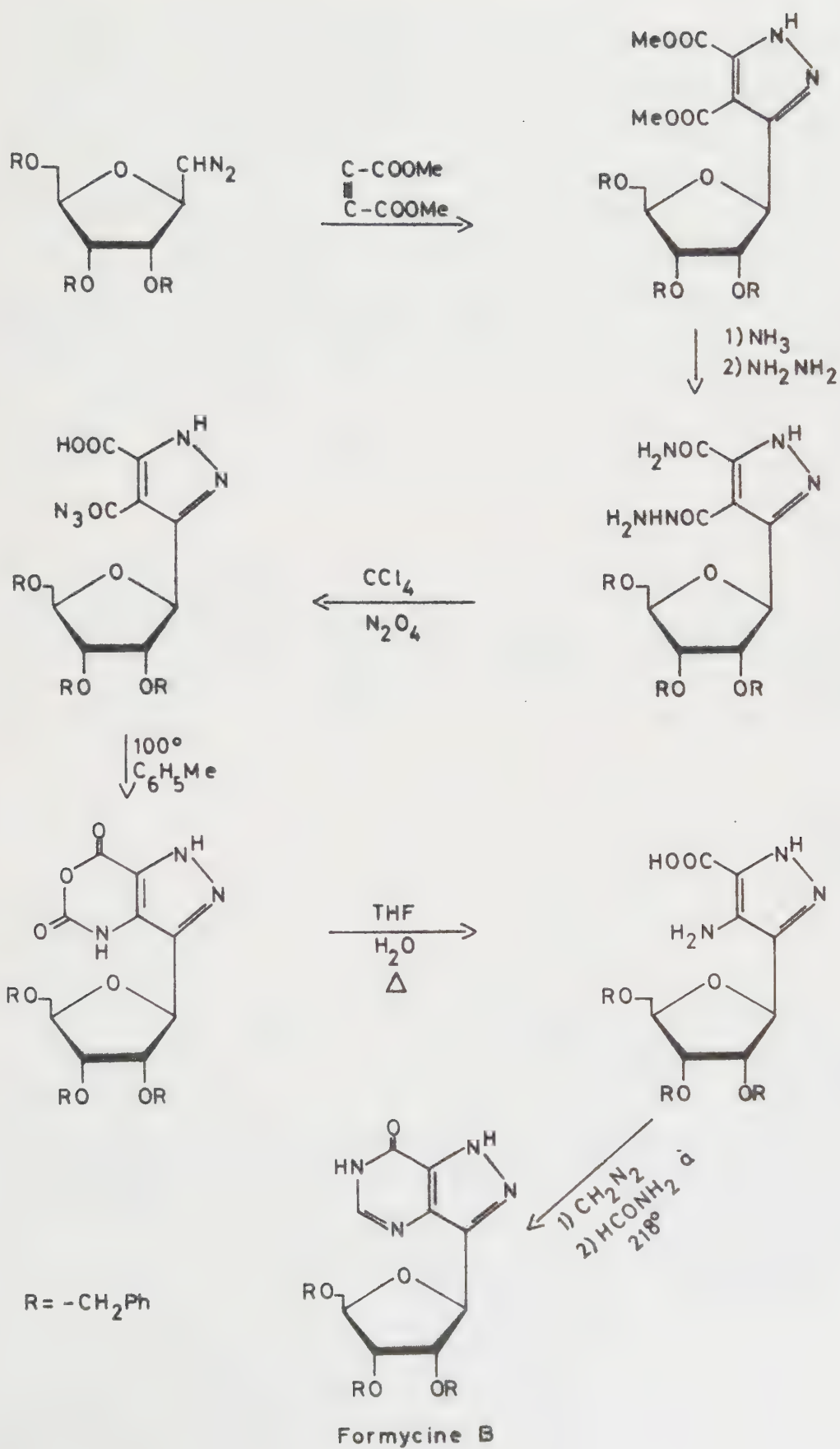


Formycine A
s-syn



Formycine B
s-syn

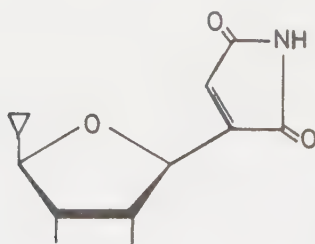
La synthèse sera longue à réussir, les chercheurs obtenant soit une pyrazolo-pyridazine [23] [24], soit une oxoformycine [24] ; Acton et Goodman enfin, tournent la difficulté et c'est en 1971 la première synthèse de la formycine B [25] à partir de laquelle il est facile d'obtenir la formycine A :



Le SM. [26] présente le pic caractéristique des C-nucléosides furanosiques, le pic B + 30.

In vitro l'activité antivirale de la formycine A est nette vis-à-vis de la vaccine, de la poliomyélite, de la grippe ... aux doses de 0,2-0,3 γ /ml déjà, et l'index thérapeutique est généralement assez favorable [27] [28]. Sur cultures de tissus et *in vivo* sur sarcomes, l'activité antitumorale est appréciable [18], alors que l'on n'observe ni toxicité aiguë, ni toxicité chronique à des doses de 250 mg/kg chez les souris testées. Par des modifications de la base, opération qui semble prometteuse, on obtient des molécules pharmacologiquement intéressantes telle la 7-iodoformycine qui est fongicide et antitumorale [29]. Par contre l'activité antibactérienne des formycines A et B est souvent nulle ou médiocre si l'on excepte leur effet sur *Xanthomonas oryzae* et *Mycobacterium 607* [18] [19].

Un nouvel antibiotique vient grossir les rangs avec la showdomycine isolée de *Streptomyces showdoensis* [30]; la structure en sera élucidée par Nakagawa et coll. [31] et par l'équipe de Robins [32] :



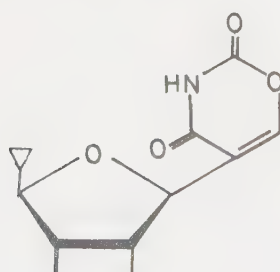
Showdomycine

Farkas et coll. réussirent sa synthèse en 1970 [33] mais Moffatt améliorera considérablement le rendement tout en écourtant astucieusement la préparation [34].

L'isomère α , baptisé pyrazomycine B, vient d'être isolé de *Streptomyces candidus* [38] et sa structure élucidée par spectroscopie RMN. (^1H et ^{13}C) et diffraction des rayons X [38] [39]. Si la pyrazomycine est *s-syn* à l'état cristallin [40] et probablement aussi en solution vu la très puissante liaison hydrogène entre O4 et H-05', la pyrazomycine B l'est aussi [38] à l'état solide comme en solution, en raison d'une forte liaison hydrogène entre O4 et H-02'.

La pyrazomycine est active sur de nombreux virus *in vitro* (oreillons, influenza, rhinite, vaccine, herpes ...) et *in vivo* (vaccine de la souris) [28] [36]. L'index thérapeutique est très supérieur à celui des autres C-nucléosides [28]. L'activité antitumorale sur rats et souris est excellente. La pyrazomycine inhibe la conversion de l'orotate en uridine-P [41].

Le dernier antibiotique original en date est l'oxazinomycine que deux équipes japonnaises ont isolée à partir d'un *Streptomyces* [42] [43] ; voici sa structure assignée par rayons X [42], RMN. et SM. [43] :

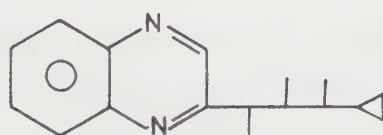


oxazinomycine

Ce nucléoside est actif sur de nombreuses bactéries, sur *Candida albicans*, sur un trichophyton ; comme antitumoral *in vivo* il s'est montré efficace avec 90% de survie chez les souris testées [42].

1.2.- C-NUCLEOSIDES SYNTHETIQUES.

Les bases rencontrées dans les C-nucléosides ne se limitent évidemment pas aux seules purines et pyrimidines, les antibiotiques prêchant l'exemple ... A la limite, la présence d'azote n'est même pas indispensable. Il ne faudrait d'ailleurs pas croire que les C-nucléosides synthétiques sont apparus récemment dans la littérature. On en trouve des exemples dès 1887 avec la *D*-arabinoquinoxaline de *Griess et Harrow* [44]

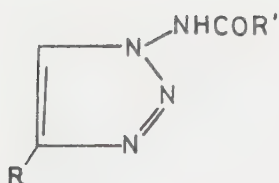


Les techniques de synthèse peuvent se rattacher à trois grandes familles :

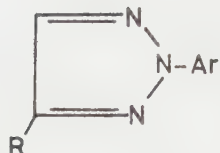
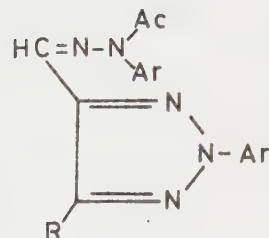
- la cyclisation interne.
- la condensation intermoléculaire.
- la cyclo-addition dipolaire-1,3.

1.2.1.- Cyclisation interne.

La cyclisation interne permet d'accéder à certains triazoles depuis les bisbenzoylhydrazones [45] [46], à certains osotriazoles par chauffage de phénylosazones en présence de sulfate cuivrique [47-49], à certains pyrazoles par chauffage d'osazones en présence d'anhydride acétique :



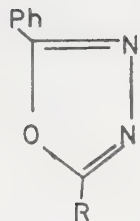
1H-triazole

osotriazole
(2H-triazole)

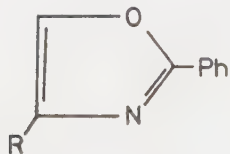
pyrazole

R = sucre

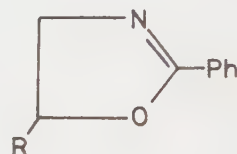
Les oxadiazoles-1,2,4 peuvent s'obtenir par action du réactif HgO-MgO-I_2 sur des aroylhydrazones [53], les oxazoles [54] [55] et oxazolines [56] [57] par cyclisation de groupes acylamino :



oxadiazole-1,2,4

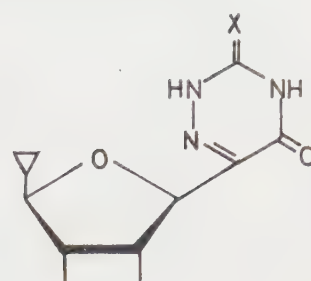
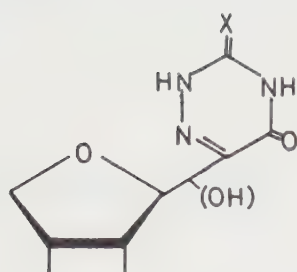


oxazole



oxazoline

Les azauraciles sont la chasse gardée de l'équipe *Farkas* qui imagina une cyclisation sur des thiosemicarbazones de sucres obtenant selon le produit de départ, des anhydro sucres cyclisés soit en β [58] [59], soit en α de l'hétérocycle [59] [60] :



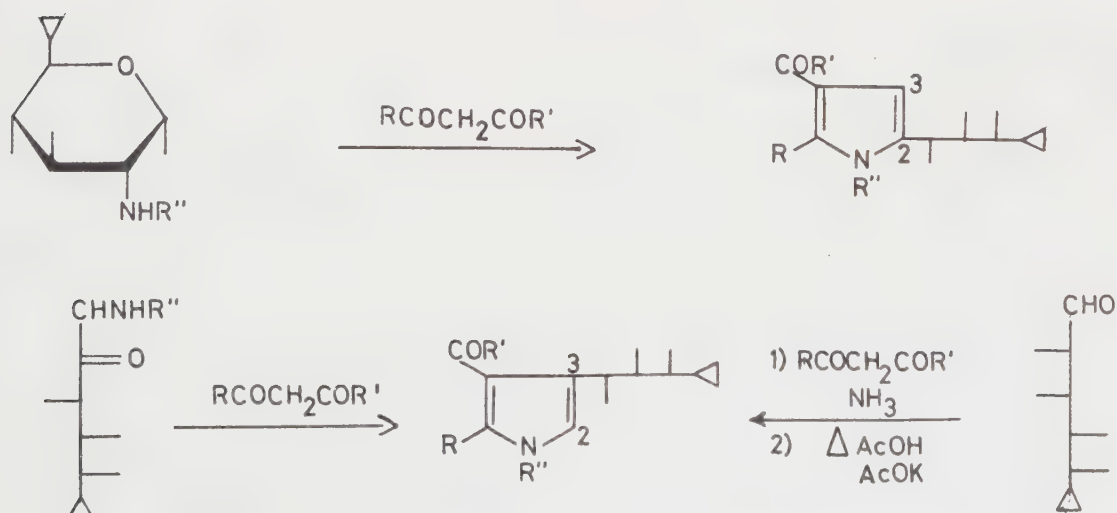
X = O
S

azauraciles

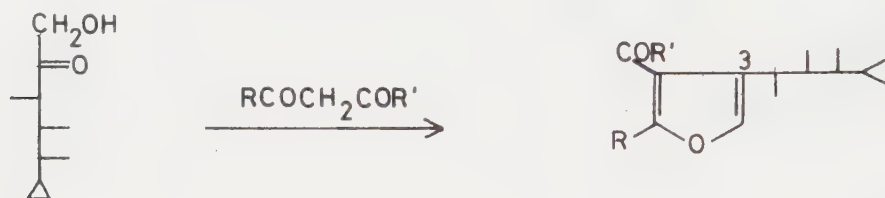
De nombreux autres C-nucléosides ont été obtenus par cyclisation interne mais il s'agit généralement de cas isolés sans généralisation possible.

1.2.2.- Condensation intermoléculaire.

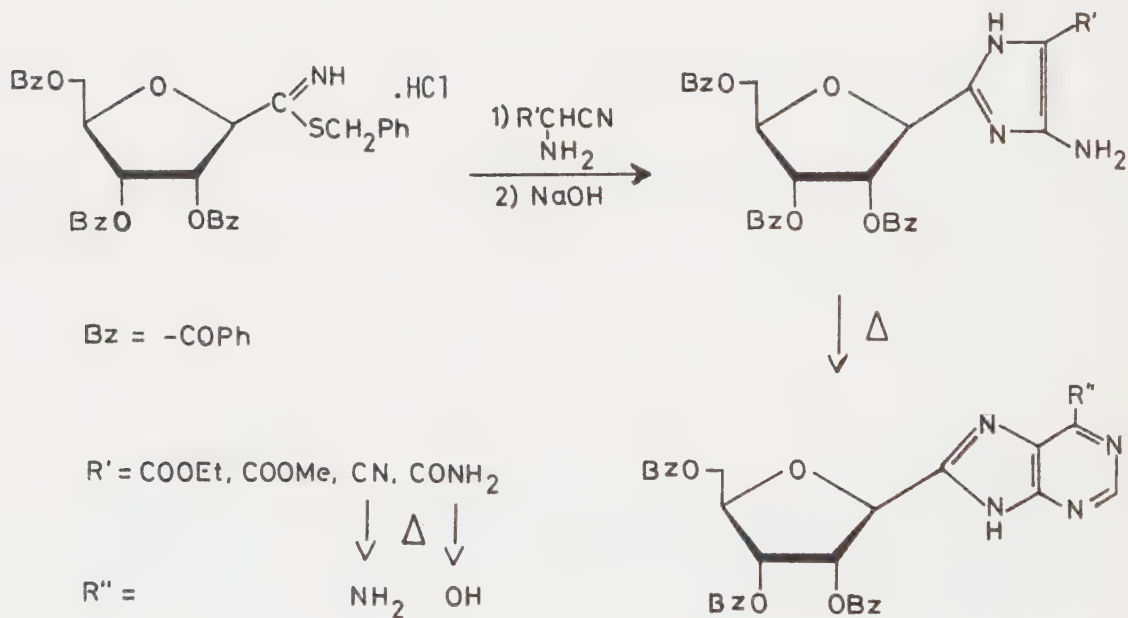
La condensation intermoléculaire est beaucoup plus riche en possibilités. Les pyrroles s'obtiennent par action de dérivés β -dicarbonylés sur des sucres aminés [61-64] ou sur des aldoses en présence d'ammoniaque [65] :



Par condensation sur un aldose on obtient un furanne porteur de la chaîne glycosylique en C-2 ; sur un cétose, on obtient un furanne substitué en C-3 [62] :

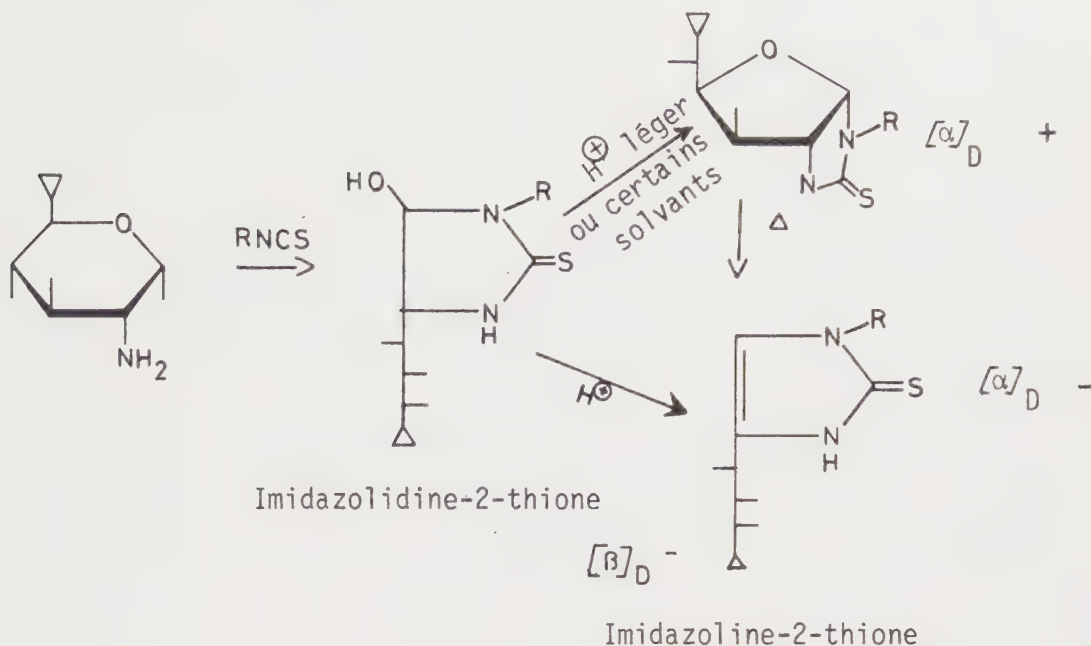


En présence d'hydroxyde cuivrique, l'ammoniaque réagit sur les aldoses et les cétoses pour fournir des imidazoles [66] [67]. Igolen et coll. [68] [69] ont mis tout récemment au point une autre synthèse permettant d'obtenir des imidazoles et de là des purines par cyclisation interne :



Les imidazolines-2-thiones et 2-oxo peuvent se préparer par action de thiocyanate de potassium ou de cyanate d'argent sur des sucres aminés [61] [70] ; de nombreux auteurs attribuent la même structure aux produits obtenus par utilisation d'isothiocyanates d'aryle alors qu'il

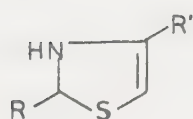
s'agit d'imidazolidines fragiles, aisément transformées en cycles fusionnés ou en imidazolines [70] :



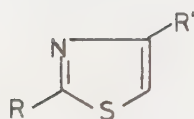
Par condensation entre aldose et thiohydrazine on peut isoler des thiadiazolines [71] ; en présence de chlorure ferrique, ce sont des thiadiazoles que l'on obtient [72] :



L'attaque d'une cétone α -chlorée sur un thioamide de sucre fournit selon les conditions soit des thiazolines [73], soit des thiazoles [74] :



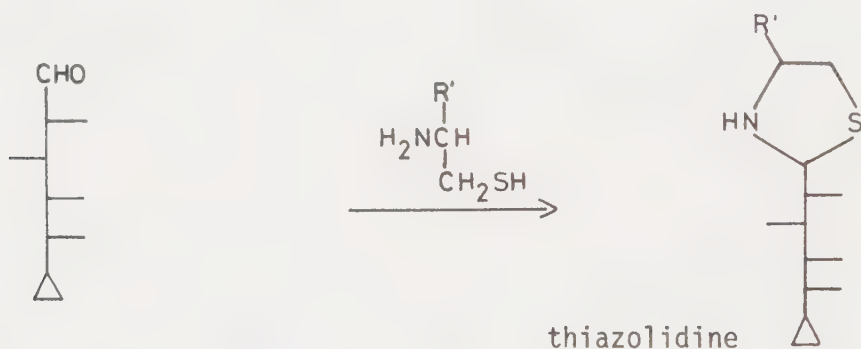
thiazoline



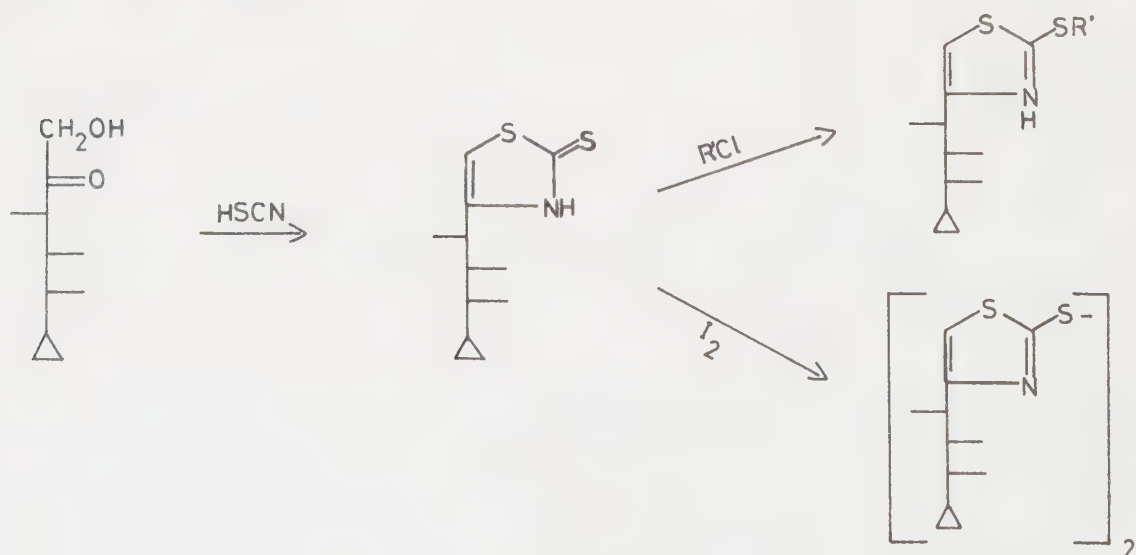
thiazole

R = sucre

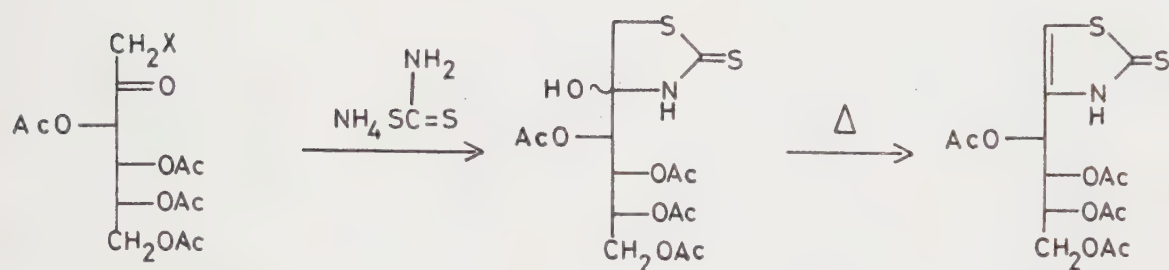
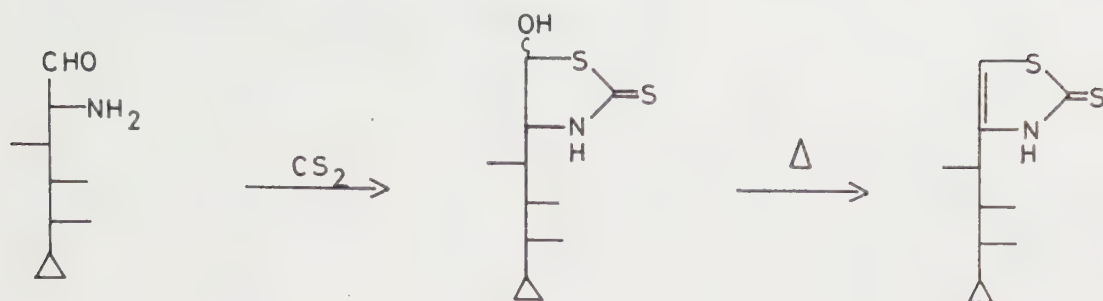
Les thiazolidines proviennent de l'action de la cystéine, d'un thiol α -aminé ou d'un quelconque analogue sur un aldose [52] [75] [76] :



Si l'attaque des aldoses par de l'acide thiocyanique fournit des cycles fusionnés, celle des cétones fournit des thiazoline-2-thiones que l'on peut aromatiser [77] :

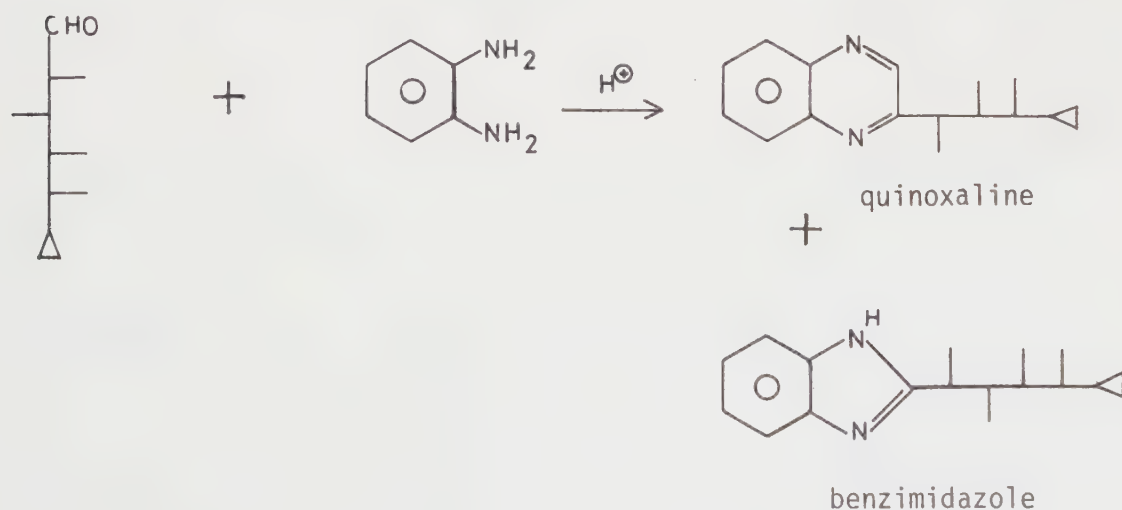


Autres possibilités [78] [79] :



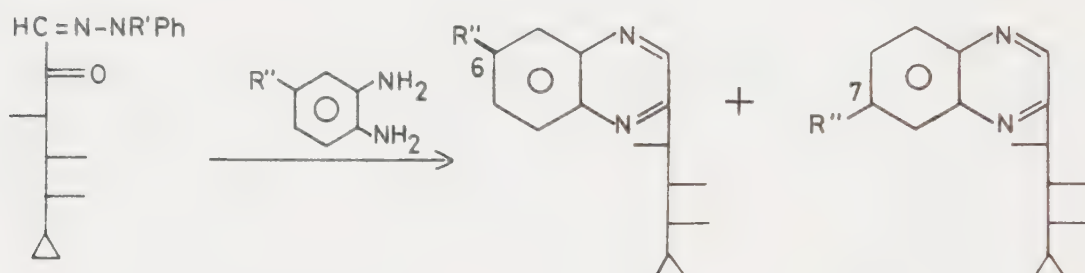
X=halogènes

L'o-phénylènediamine rend de grands services en livrant, par réaction sur des aldoses, un mélange constitué par une quinoxaline (produit majeur) et un benzimidazole (produit mineur) [44] dont la structure correcte sera proposée ultérieurement [80] [81] ; il faudra attendre 1934 pour avoir des preuves de la nature de l'une et l'autre base [82] :

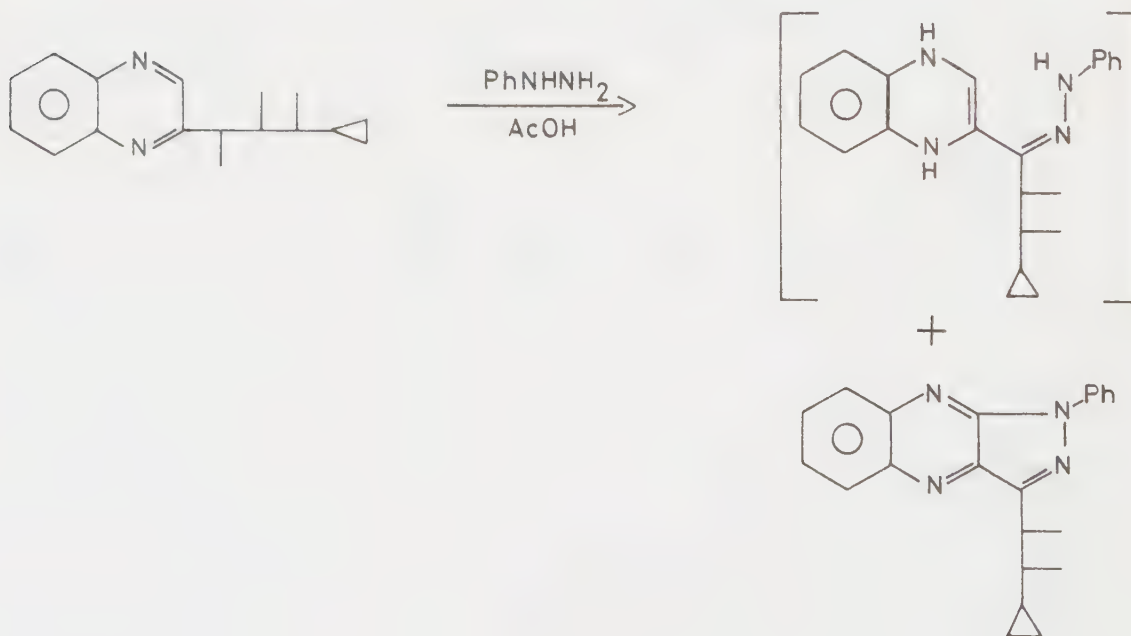


En partant d'un acide aldonique [83] ou en oxydant un aldose, par de l'acétate cuivrique par exemple, [84] on prépare spécifiquement du benzimidazole. Un acide aldarique donnera un bis (benzimidazole) [84].

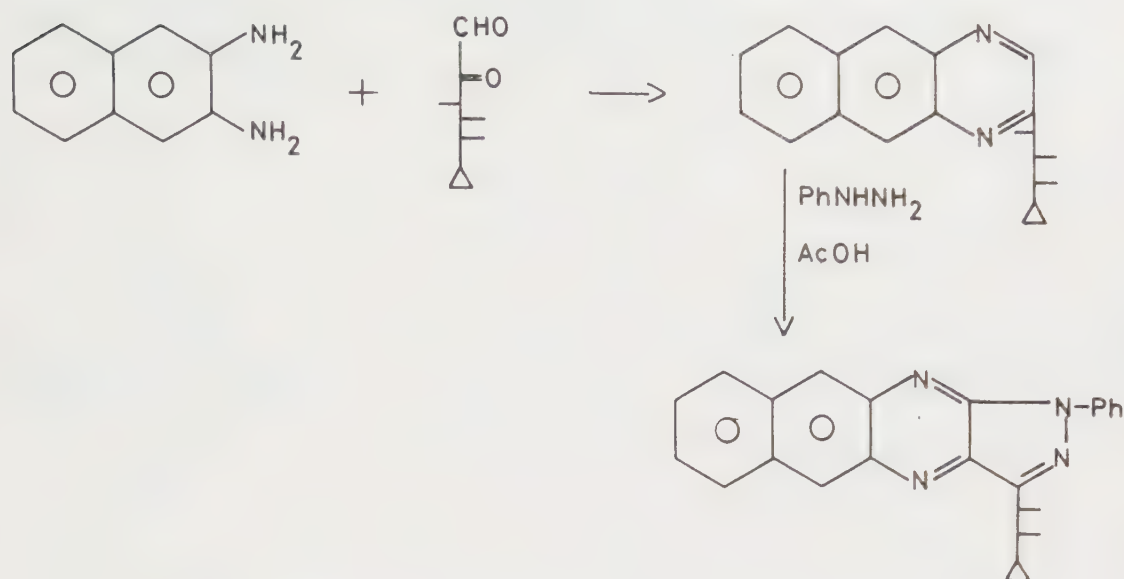
Les quinoxalines s'obtiennent pures à partir de cétooses, de 2-amino-2-désoxy-sucres, de glycosuloses avec ou sans groupe hydrazono en C-1 ou de cétones arylaminées en C-1 [52]. Si l'o-phénylènediamine est substituée, il se forme deux isomères en proportions variables selon le substituant [85] [86] :



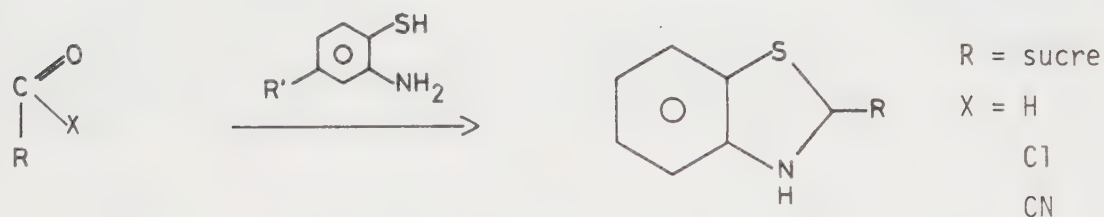
A partir des quinoxalines il est aisé d'obtenir des flavazoles par attaque à l'aide de phénylhydrazine [52] [87] [88] :



Des analogues supérieurs des benzimidazoles et des flavazoles se préparent de façon similaire [88] :



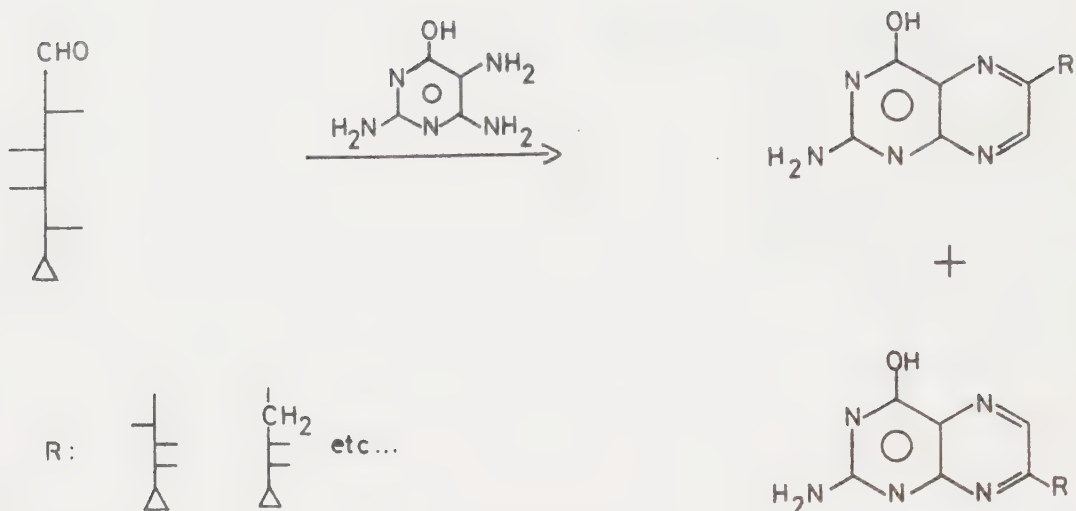
Toujours en modifiant ce même réactif on peut obtenir des benzothiazolines [89] [90] :



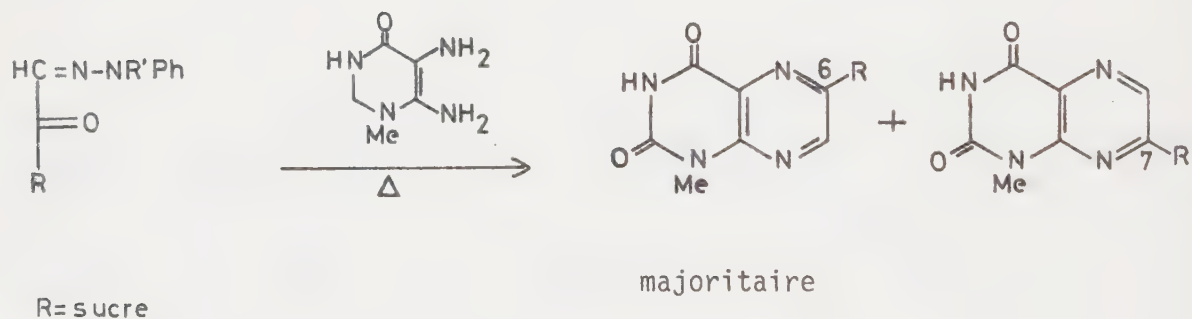
Benzothiazoline

La première description et séparation de paires de diastéréoisomères isolés est toute récente [91].

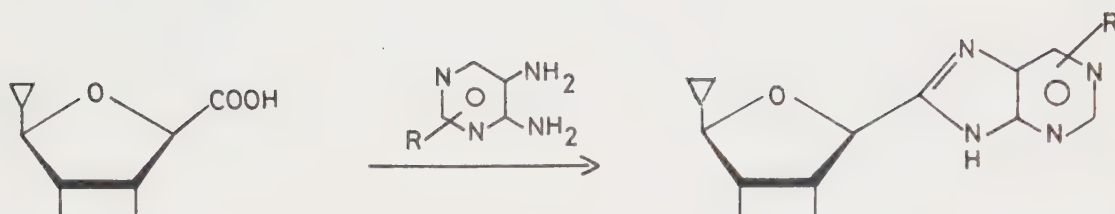
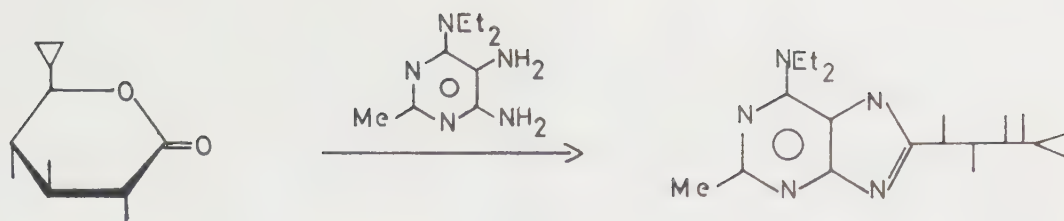
Dans le même esprit, l'utilisation d'hétérocycles aromatiques tels les pyrimidines diaminées permet d'obtenir des ptérines en mélange assez complexe de quatre à six produits, mélange dont la composition est étroitement dépendante du pH, de la présence ou de l'absence d'hydrazine et de la nature du sucre (aldose ou cétose) [52] [92 - 94] :



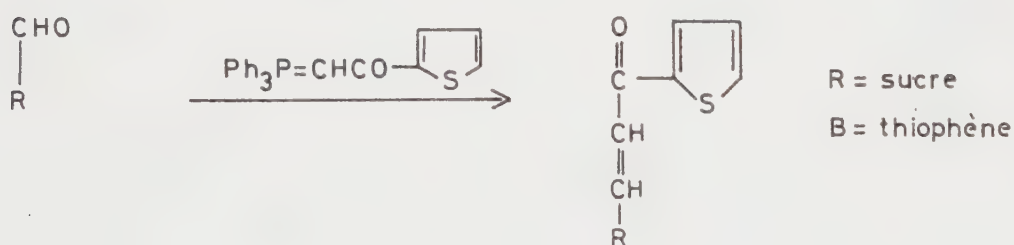
Les ptéridones s'obtiennent de façon un peu analogue [85] :



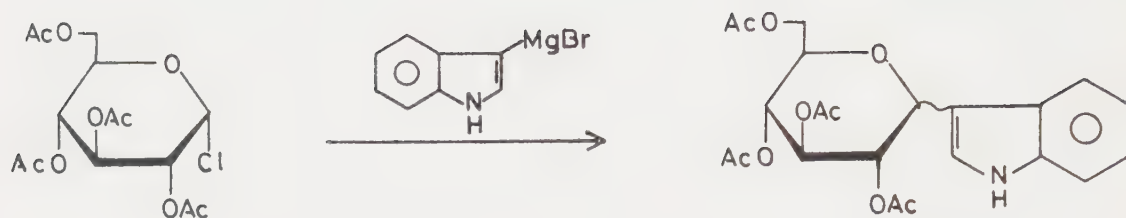
Un mode d'obtention de C-glycosides puriques se rattache aussi à cette technique ; on utilise soit des lactones [95], soit des acides anhydro-2,5-aloniques [97] :



Certaines grandes voies synthétiques générales sont applicables pour condenser aglycone et sucre ; la réaction de *Wittig* permet d'obtenir par exemple des C-nucléosides comportant des aglycones diverses (furanne, thiophène, carbocycles aromatiques, pyrrolidine) [98] [99] :



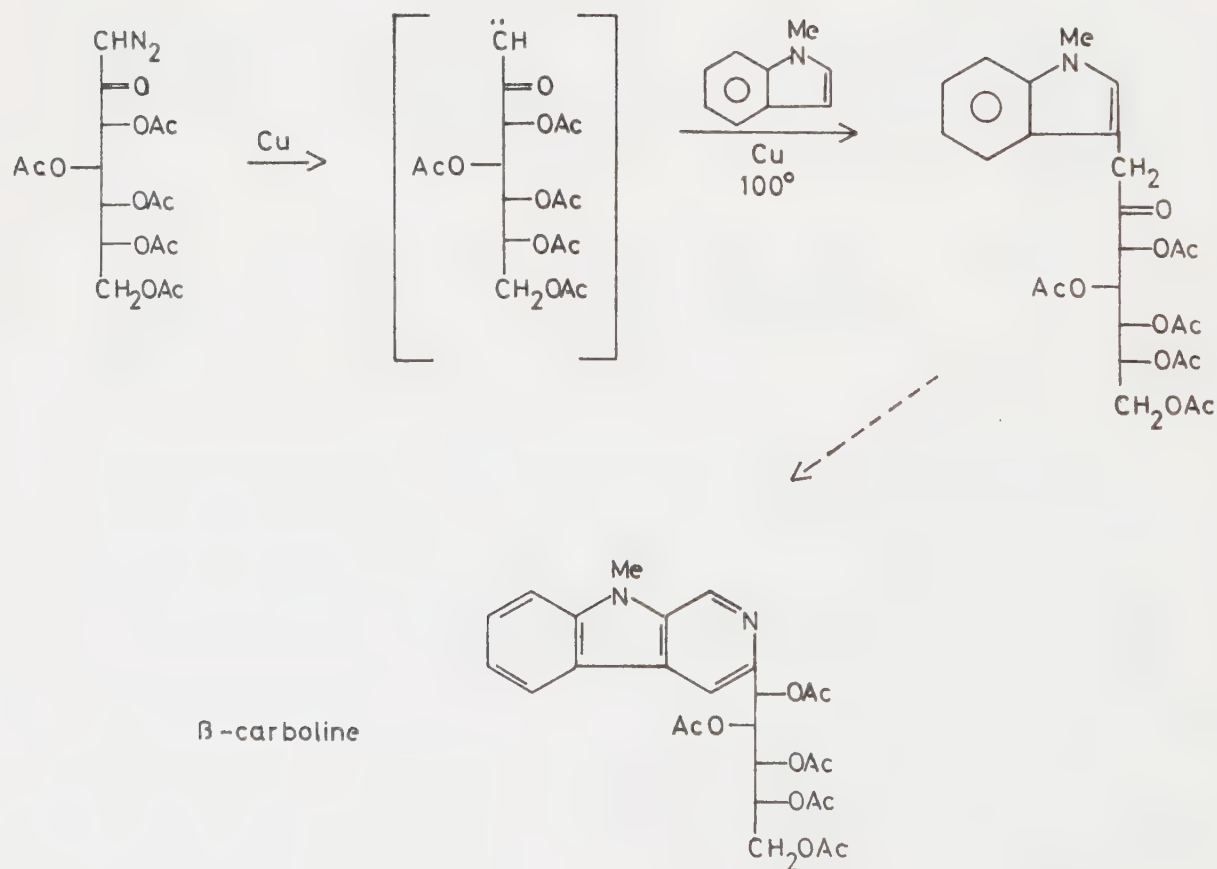
La réaction de *Grignard* fournit des hétérosides à aglycone aryles, thiophène, indole [100 - 102] :



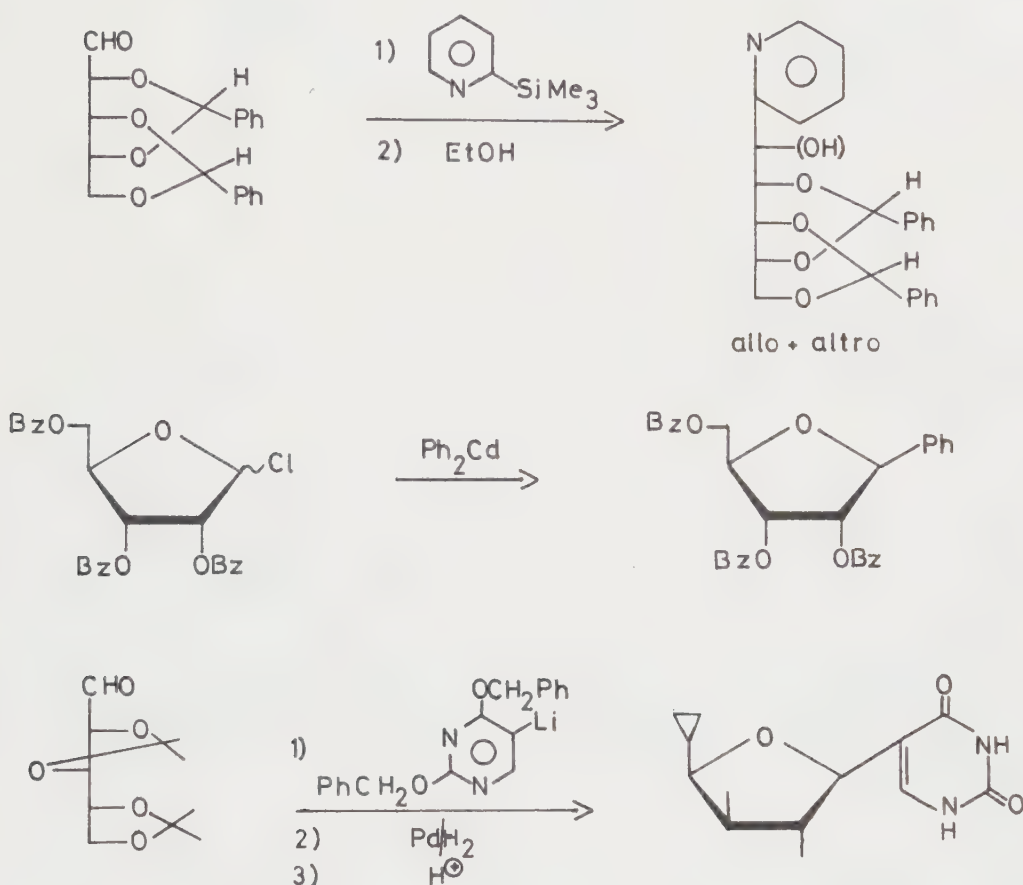
2 - anomères

B : indole

Les α -oxocarbènes donnent lieu à une insertion aisée dans une liaison C-H des thiophènes ou des indoles, ces derniers donnant accès aux β -carboline [103] [104] :

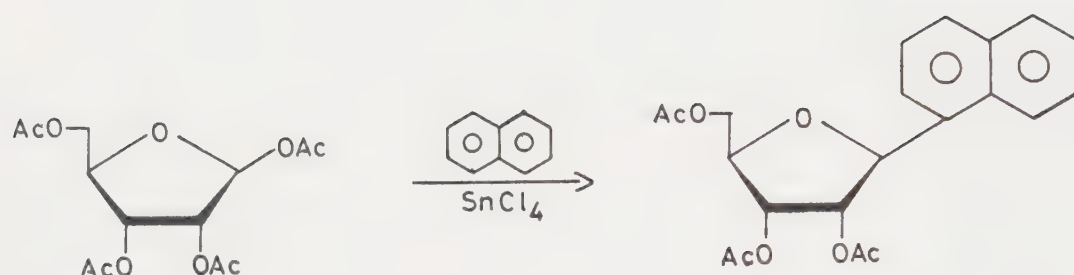


La copulation entre sucre et base activée, selon le mode classique de préparation des N-nucléosides, est également pratiquée ; par exemple avec une pyridine ou un imidazole silylé [105], avec une pyridine ou un aryle cadmié [106] [107], ou avec une pyrimidine lithiée [108 - 110] :



A noter que la première synthèse d'un C-nucléoside naturel, celle de la pseudouridine, a été faite au moyen d'uracile lithié [9].

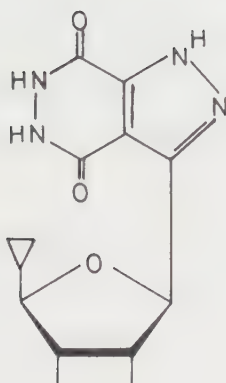
La présence d'un catalyseur peut suffire à assurer la condensation du thiophène ou d'un carbocycle aromatique [111] :



1.2.3.- Cycloaddition dipolaire-1,3.

En 1957, *Michael et coll.* avaient effectué la première cycloaddition en chimie des sucres à partir d'oses porteurs d'un groupe azide, obtenant ainsi des N-nucléosides triazoliques [112]. Quelque dix ans plus tard, *Farkas* réussit la première synthèse d'un C-nucléoside par cycloaddition - un pyrazole - au moyen d'un diazo-sucre [113], technique qui sera souvent utilisée, par la suite, par d'autres équipes [23 - 25].

C'est à la cycloaddition, également avec des sucres diazo, que l'on doit la synthèse de certains C-nucléosides naturels dans les années 70 : l'oxoformycine [24] produit d'oxydation biologique des formycines, la formycine B [25], ainsi que les synthèses d'analogues telle la pyrazolo-pyridazine [23] [24] :



Si c'est un sucre acétylénique qui joue le rôle de dipolarophile, le diazométhane permet d'accéder à des pyrazoles [114], les azides aromatiques à des triazoles [115] [116].

1.3.- TRAVAUX DU LABORATOIRE.

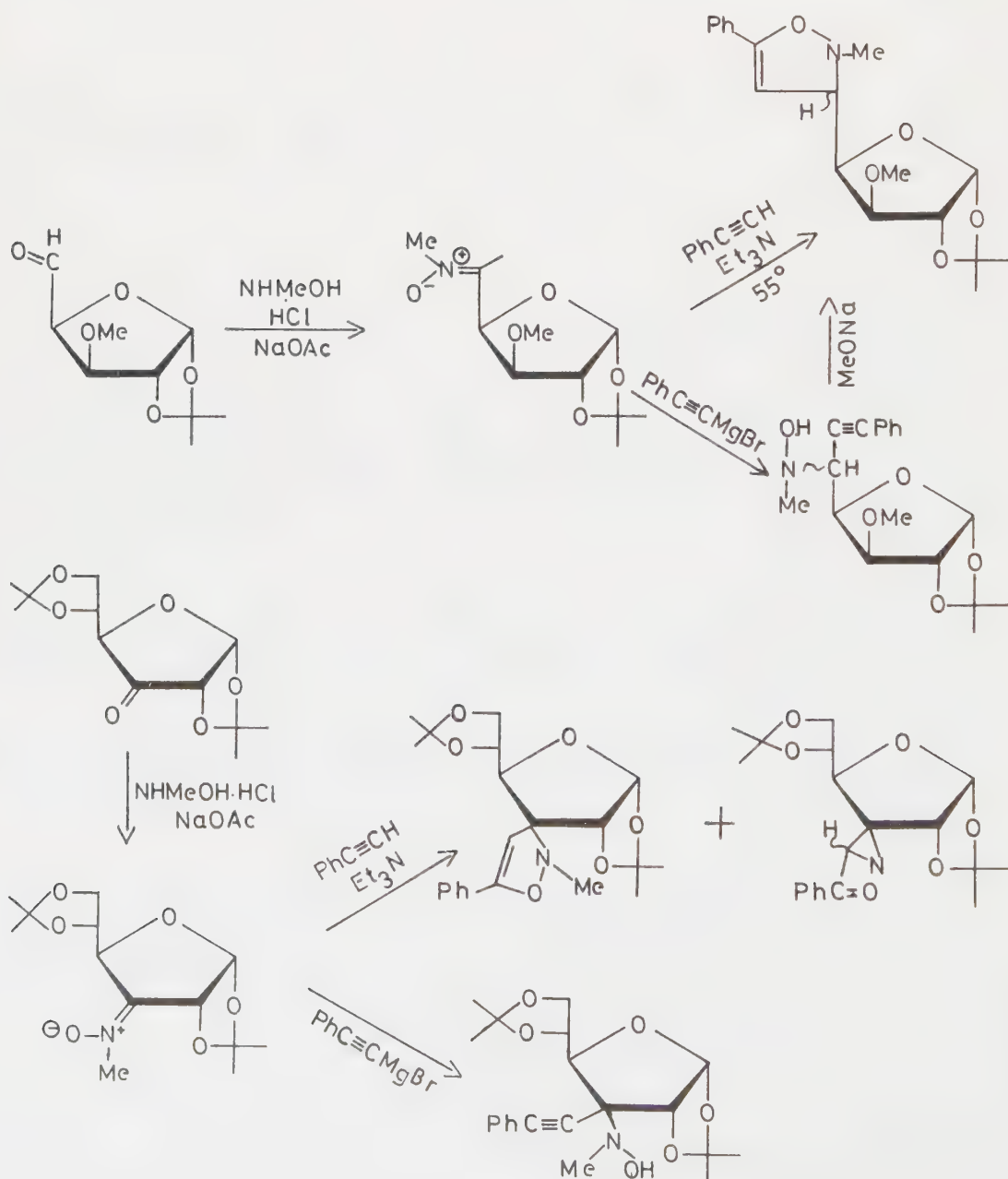
Un des importants thèmes de recherche de notre Laboratoire concerne l'élaboration de C-nucléosides. Nos premiers exemples, un pyrazole et un isoxazole, sont obtenus par action d'un réactif de *Grignard* sur un bromure d'hydrazonoyle pour l'un, sur un chlorure d'oxime pour l'autre, cela en 1969 [117]. D'autres pyrazoles [118-120] et d'autres isoxazoles [121] [122], synthétisés de façon similaire, ont suivi.

Notre Laboratoire a introduit trois nouveaux types de dipôles glycosyliques :

- 1.- des nitrilimines, générées *in situ* depuis des bromures d'hydrazonoyle, et fournissant des pyrazoles par action de dipolarophiles acétyléniques [123-125] et des pyrazolines par action de dipolarophiles éthyléniques [119] [123].

2.- des oxydes de nitrile générés *in situ* depuis des chlorures d'oxime et fournissant des isoxazoles avec des dipolarophiles acétyléniques [121 - 123] [125] et des isoxazolines avec des dipolarophiles éthyléniques [121 - 123].

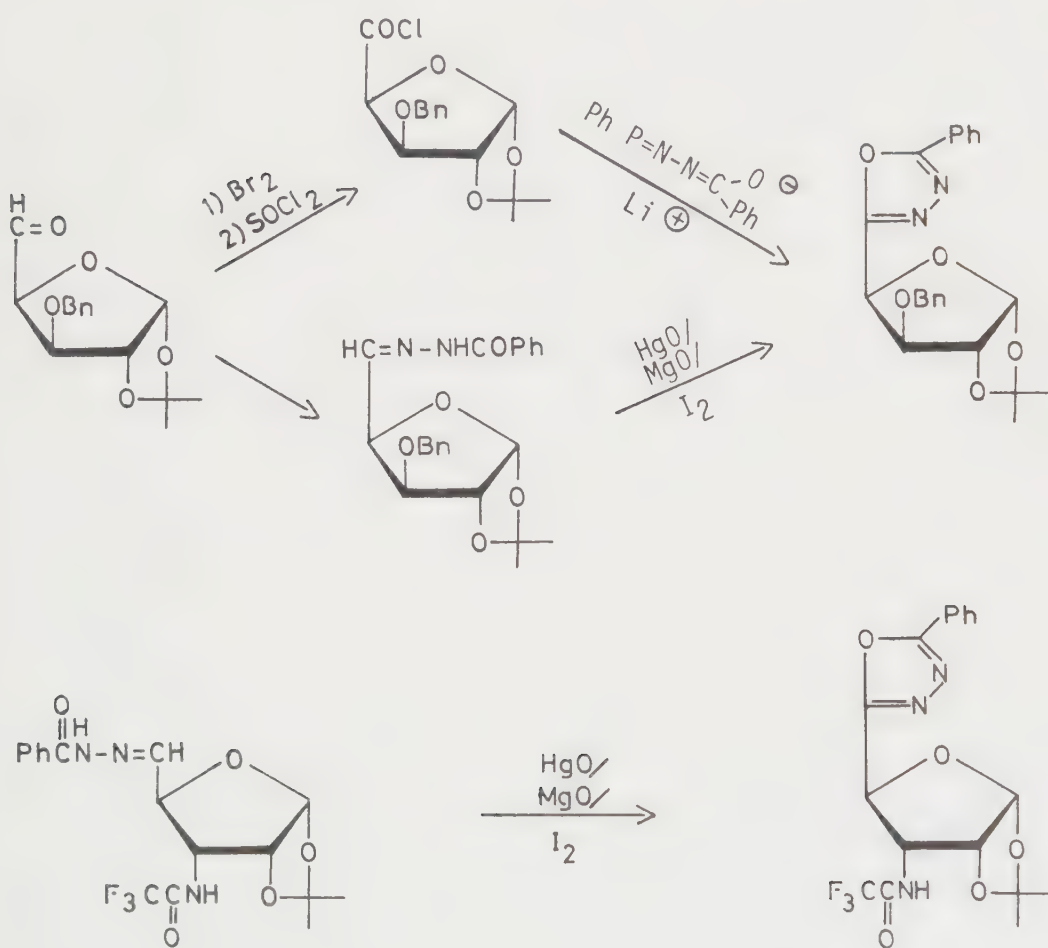
3.- des nitrones [126] [127], dipôles stables, qui fournissent par réaction de *Grignard* des dérivés acétyléniques et par cycloaddition des C-nucléosides isoxazoliniques ou même des *spiro*-sucres si la nitronne utilisée est une cétonitronne [126]:



En étudiant ces cycloadditions nous avons isolé les premiers produits de dimérisation de ces dipôles en chimie des sucres : des furoxannes avec des oxydes de nitrile [122] [123] [125], une tétrazine-1,2,4,5 avec une nitrilimine [120].

Au Laboratoire, nous avons également obtenu des isoxazoline par cycloaddition entre sucre à insaturation terminale et oxydes de nitrile à reste aryle [123] [128].

Enfin nous avons préparé des oxadiazoles-1,3,4 "inversés" [129] par condensation avec un dérivé de la phosphinimine ou par cyclisation interne au moyen du réactif d'El Khadem [53] :



La fraction de cette thèse qui traite des C-nucléosides reprendra en détail certaines publications personnelles [118] [120] [123] [124]. Dans les généralités des chapitres les concernant, nous donnerons des revues plus complètes sur les voies d'accès aux pyrazoles et aux isoxazoles.

Lorsque nous avons abordé ce travail, en 1969, la cycloaddition venait de faire son apparition pour les synthèses de C-nucléosides. Les possibilités d'obtention d'un pyrazole se limitaient à la technique d'*Hann et Hudson* à partir d'osazones [47 - 52] et à celle de *Farkas* par cycloaddition [113]. Les isoxazoles, isoxazolines, furoxannes et tétrazines portant un reste glycosylique étaient inconnus.

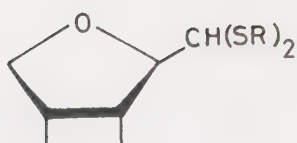
DEUXIEME PARTIE

PARTIE GENERALE

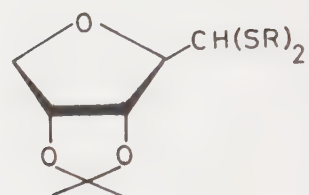
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE I.



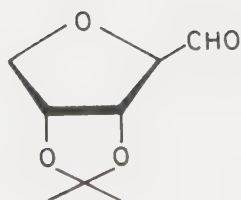
(1)



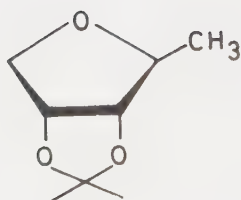
(2)



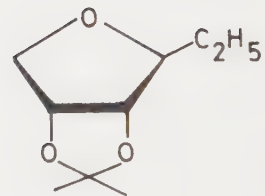
(3)



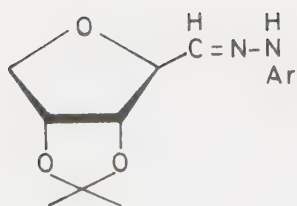
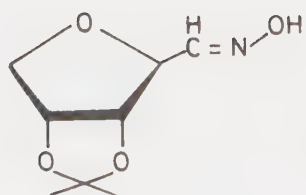
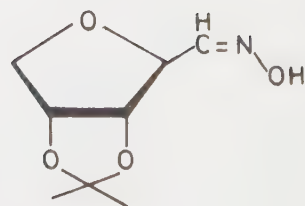
(4)

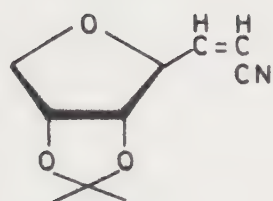
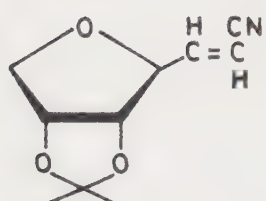
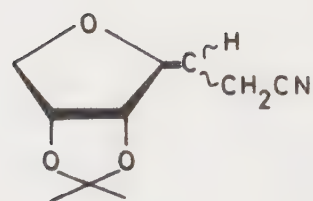


(5)

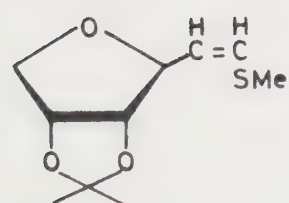
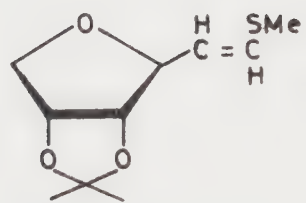


(6)

(7) *syn*(8) *syn*(9) *anti*

(10) *cis*(11) *trans*

(12)

(13) *cis*(14) *trans*

R = -CHMe₂

Ar = -NO₂

CHAPITRE I

SYNTHESE DE L'ANHYDRO-2,5-O-ISOPROPYLIDENE-3,4-ALDEHYDO-D-RIBOSE (4)

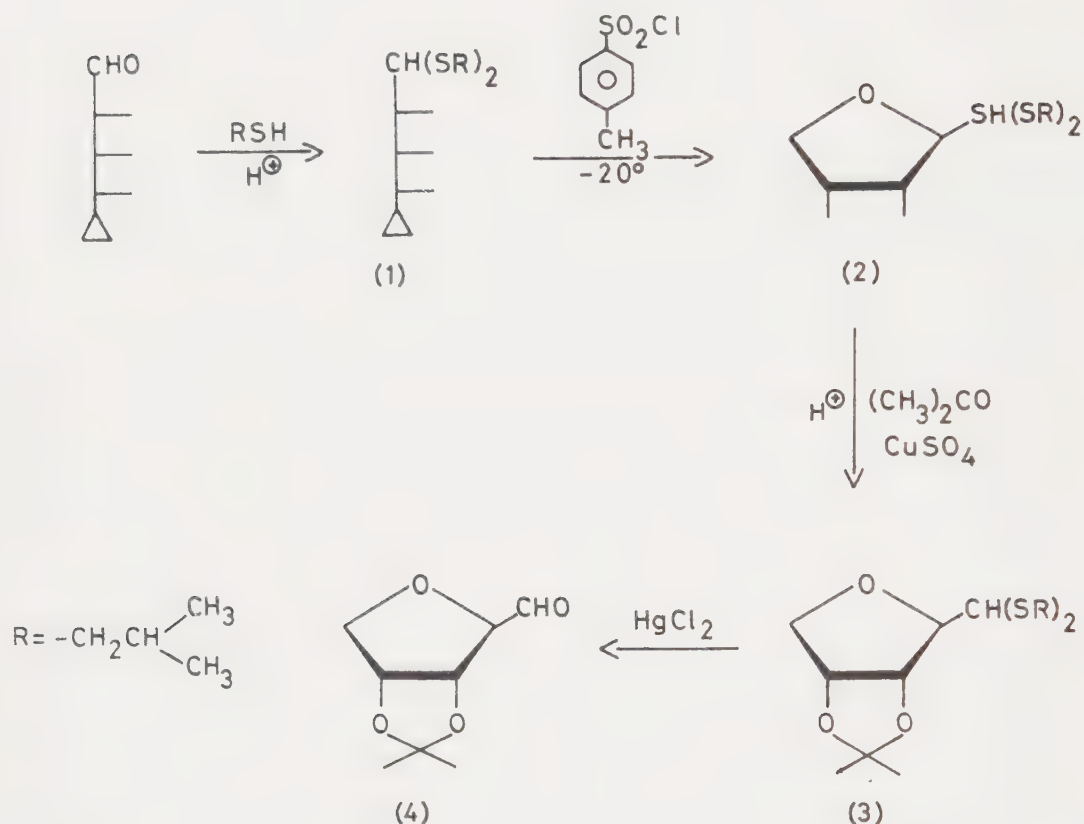
ET DE CERTAINS DE SES DERIVES.

I.1.- PREPARATION DE L'ANHYDRO-2,5-O-ISOPROPYLIDENE-3,4-ALDEHYDO-D-RIBOSE (4).

I.1.1.- Généralités.

Les divers C-nucléosides à aglycone pyrazole, isoxazole, furoxanne, tétrazine que nous avons préparés, ont tous pour ancêtre commun l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-aldéhydo-D-ribose (4). Cet aldéhyde, connu depuis 1968, s'obtient en quatre stades : l'action de l'isobutylmercaptant sur le D-ribose fournit le dithioacétal (1) [130] que l'on cyclise en (2) sous l'effet du chlorure de tosyle [131] ; les deux hydroxyles sont ensuite bloqués par un groupement isopropylidène [132] et (3) ainsi

obtenu, livrera enfin l'aldéhyde (4) par démercaptalation [132] :

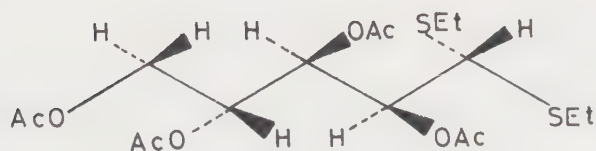


I.1.2.- Synthèse du diisobutyldithioacétal du *D*-ribose (1) [130].

Zinner avait préparé en 1950 la dithioacétal linéaire (1) à $+10^0$, par action d'isobutylmercaptan sur du *D*-ribose en milieu acide chlorhydrique concentré. Le produit précipite lors d'adjonction d'eau mais le rendement est médiocre (53%) ; une extraction au chlorure de méthylène suivie de lavages améliore nettement la récupération. Nous avons travaillé à 0^0 , ayant remarqué que les impuretés formées lors d'une réaction exothermique gênaient considérablement la cristallisation. Le rendement a pu ainsi être augmenté à 83%. Le produit (1) obtenu présente les

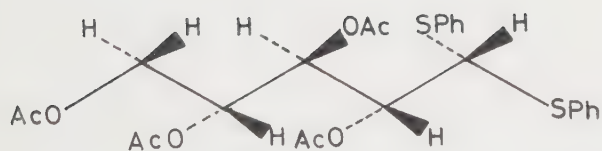
mêmes caractéristiques que celui de la littérature.

L'étude, en RMN., des constantes de couplage de plusieurs dithioacétals d'aldoses acétylés a permis d'établir que les chaînes adoptaient une conformation plane, en "zig-zag", (dérivé arabino), à moins qu'une interaction *cis*-1,3 contraigne une partie de la chaîne à pivoter vers l'avant ou l'arrière constituant ainsi une conformation en "faucille" [133-136] :

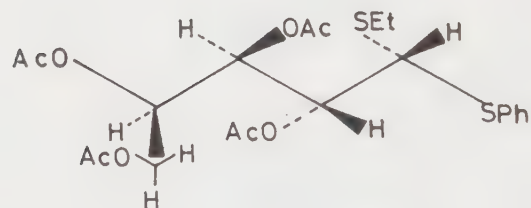


"zig-zag"

dérivé *D-arabino*



"zig-zag" défavorisé



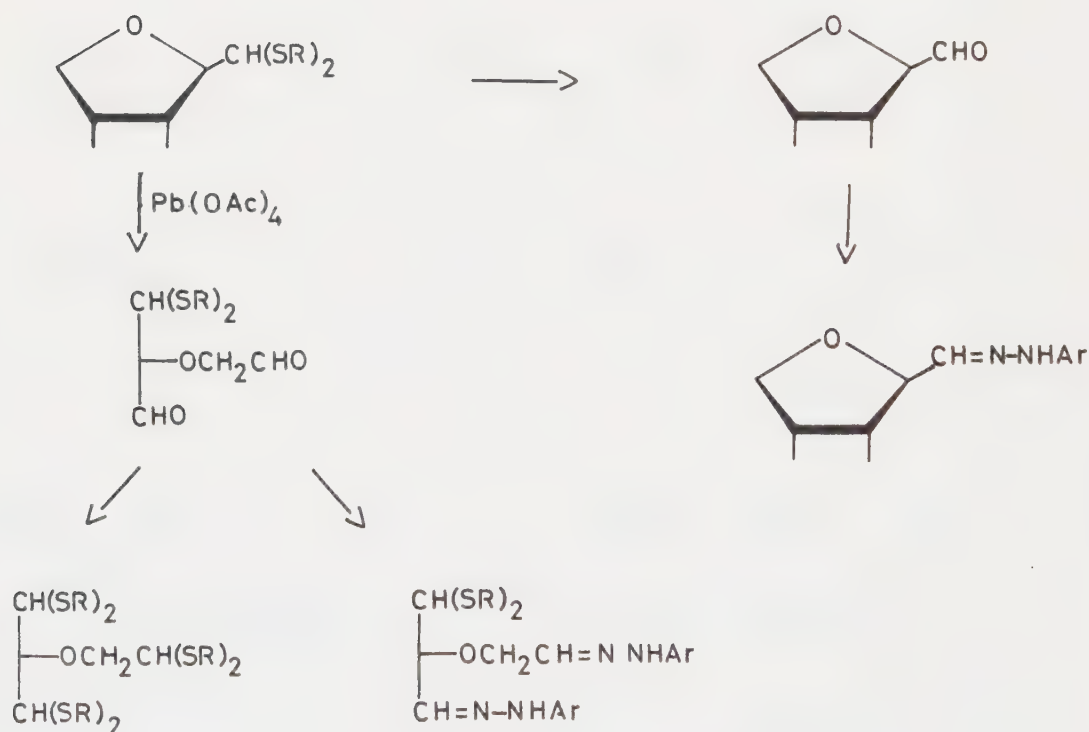
"faucille" favorisée

dérivé *D-ribo*

Dans les dérivés débloqués les conformations sont vraisemblablement voisines, quoique moins pures.

I.1.3.- Synthèse du diisobutyldithioacétal de l'anhydro-2,5-D-ribose (2)
[1317].

zinner, en soumettant son mercaptan (1) à l'action du chlorure de tosylé, pensait isoler un produit linéaire tosylé en C-5 ; à son grand étonnement, il s'aperçut de l'absence du groupe tosylé et il put attribuer au produit isolé la structure d'un anhydro ribose après synthèses de nombreux dérivés :

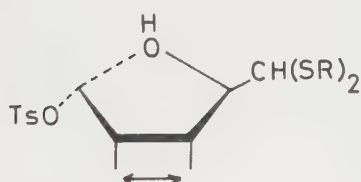


Sans modification notable de la technique, nous avons pu augmenter le rendement de 59% à environ 80%.

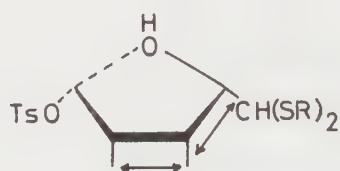
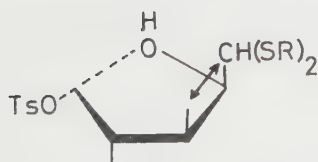
Les dithioacétals de pentoses fournissent généralement des anhydrosucres lors de tentative de tosylation : c'est le cas du D-ribose [1317], du D-xylose [1317], du D-lyxose [137]. Dans le seul cas de l'arabinose isole-t-on

des p-toluènesulfonates en C-5 [138]. Il est tentant de faire des corrélations entre les conformations des dithioacétals linéaires et leur comportement vis-à-vis du chlorure de tosyloxy, corrélations élégamment faites par *Defaye et Horton* [139]. La première étape, pour les quatre pentoses, consiste probablement en une tosylation en C-5 à -20° . Dans une seconde étape l'hydroxyle HO-C2 déplace le groupement tosyloxy en C-5 par une réaction SN_2 interne. L'énergie libre d'activation de cette réaction est la différence entre l'énergie libre standard des produits initiaux et celle des états de transition correspondants. Les différences d'énergie les plus importantes interviennent, sans doute, dans ce cas au niveau des états de transition c'est la structure de ces derniers, qui va régir le phénomène.

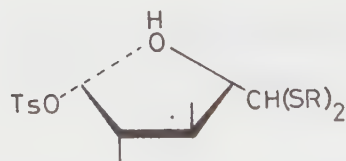
La cyclisation sera interdite si, dans l'état de transition conduisant à la cyclisation, il y a plus d'une interaction entre substituants vicinaux. Seul le dérivé *D-arabino* en possède deux et il est le seul dérivé de cette série à ne pas se cycliser :

*D-ribo*

(1 interaction)

*D-arabino*(2 interactions)
pas de cyclisation*D-xylo*

(1 interaction)

*D-lyxo*

(0 interaction)

I.1.4.- Synthèse du diisobutylidithioacétal de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-D-ribose (3) [132].

Le blocage des deux hydroxyles de (2) par un groupement isopropylidène, mauvais nucléofuge, stable en milieu basique, permet d'obtenir un sucre beaucoup plus résistant pour les étapes ultérieures. Le cycle furannique a tendance, en particulier, à s'aromatiser en furanne [137].

La synthèse se fait très classiquement dans un mélange acétone- CuSO_4 [132]. Le rendement est de 88%.

I.1.5.- Synthèse de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-aldéhydo-D-ribose (4) [132].

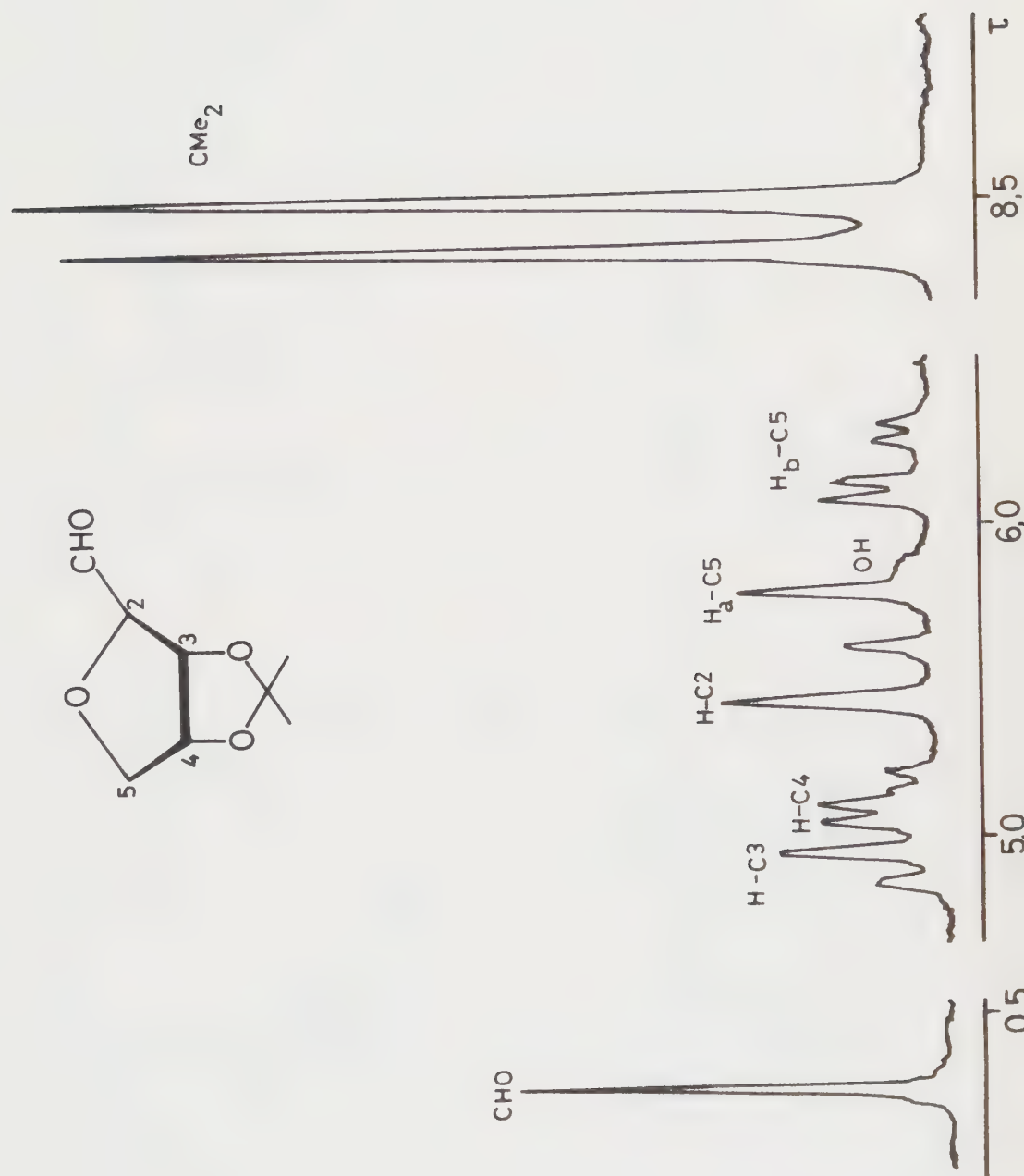
Defaye utilise la technique mettant en jeu le système $\text{HgCl}_2\text{-CdCO}_3$ pour démercaptaler (3) [132], technique mal adaptée au travail à grande échelle : une quantité notable d'aldéhyde (4) reste adsorbée sur les solides (CdCO_3 , Hg(SR)_2) du milieu réactionnel. Le rendement oscille entre 30 et 50%. Nous avons donc adopté la méthode $\text{HgCl}_2\text{-HgO}$ qui permet une synthèse un peu plus aisée. Le rendement avoisine 83%.

Le produit (4) est hydraté (IR.) et nécessite une distillation pour se trouver à l'état anhydre. Décrit comme sirop [132], il cristallise au "freezer" et possède un double point de fusion.

La pseudomutarotation exhibée par (4) [132] peut être supprimée en utilisant du chloroforme dépourvu d'éthanol.

Defaye ne signale qu'un détail à propos de son RMN. : le signal très déblindé du groupe formyle apparaîtrait comme un doublet, alors que nous n'avons observé qu'un singulet très fin à $\tau = 0,37$. Le spectre (fig. 1 et

Fig. 1. Spectre de RMN. de (4) dans CDCl_3 (60 MHz).



2) est de premier ordre. Deux systèmes AB sont en présence : l'un correspondant à H-C3 et H-C4, l'autre à H_a-C5 et H_b-C5. Il existe de petits couplages entre H-C3 et H-C2 d'une part, H-C2 et H_b-C5, un couplage longue distance, d'autre part, ce que prouve bien la double résonance représentée sur la figure 2. H-C4 est couplé avec H_b-C5 mais non avec H_a-C5 ; un modèle moléculaire avec cycle furannique en conformation E₀ (voir chapitre VI) nous fournit des angles proches de 10° pour H_{exo}-C5 $\searrow$ H-C4 et de 100° pour H_{endo}-C5 $\searrow$ H-C4, d'où notre attribution selon la courbe de Karplus :

H_b-C5 est *exo*.

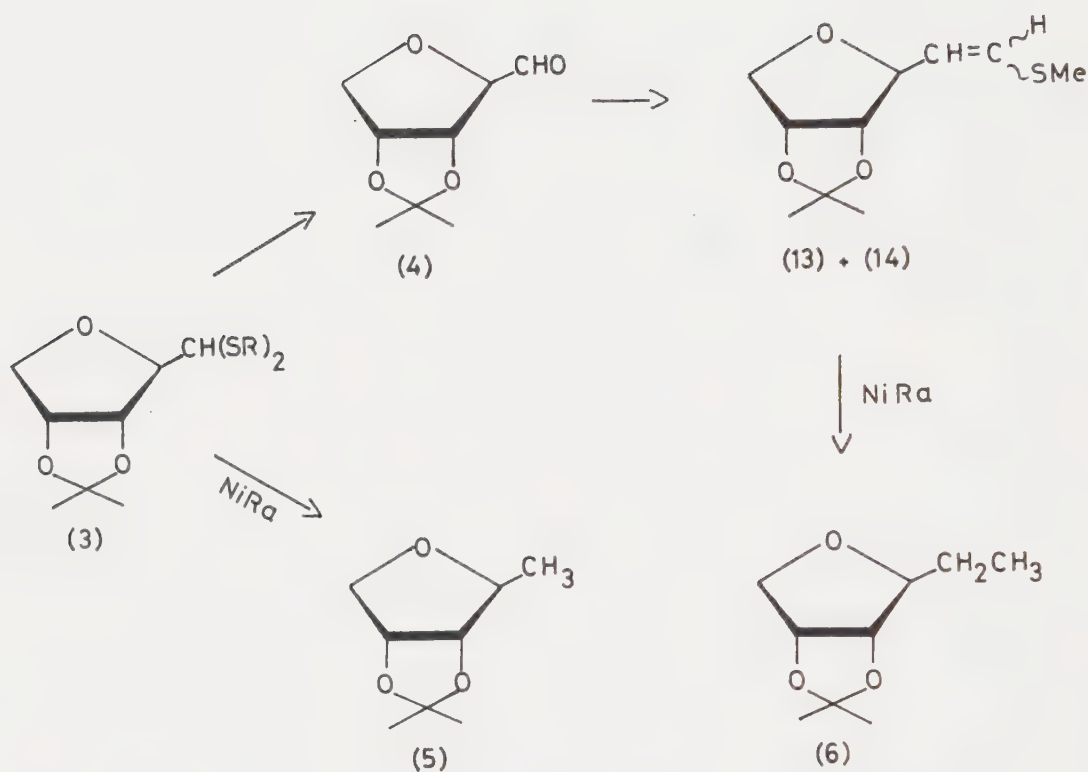
H_a-C5 est *endo*.

Notre aldéhyde, quoique fraîchement distillé, présente un petit pic dû à l'eau qu'un échange avec D₂O-CF₃COOH fait disparaître. La faible valeur (0,8 Hz) de J_{2,3} prouve la configuration *ribo* de (4).

I.2.- SYNTHÈSE DE DESOXY- ET DE DIDESOXY-ANHYDRO-D-RIBO-ALDITOLS.

Nous avons préparé deux désoxy-alditols : un dérivé à méthyle terminal (5) à partir du dithioacétal (3) et un dérivé à éthyle terminal (6) à partir des alcènes (13) + (14) obtenus par réaction de *Wittig* sur ce même aldéhyde (4) (voir I.4.9.-).

La réduction s'effectue au moyen de nickel de *Raney* et les problèmes configurationnels (RMN.) et mécanistiques seront traités.



I.2.1.-Synthèse de l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-D-ribo-pentane-tétrol-2,3,4,5, (5).

La réduction du dithioacétal (3) s'effectue dans l'éthanol à reflux avec du nickel de *Raney*. La volatilité de (5) est un facteur de complication.

La RMN. (fig. 3) présente un système dégénéré du genre $\text{AA}'\text{X}$ pour les protons géminaux en C-5 alors que les autres signaux ont une multiplicité de premier ordre. Il n'y a pas de constante longue distance analogue à celle de (4).

Fig. 3. Spectre de RMN. de (5) dans CDCl_3 (60 MHz, expansion en 100 Hz).

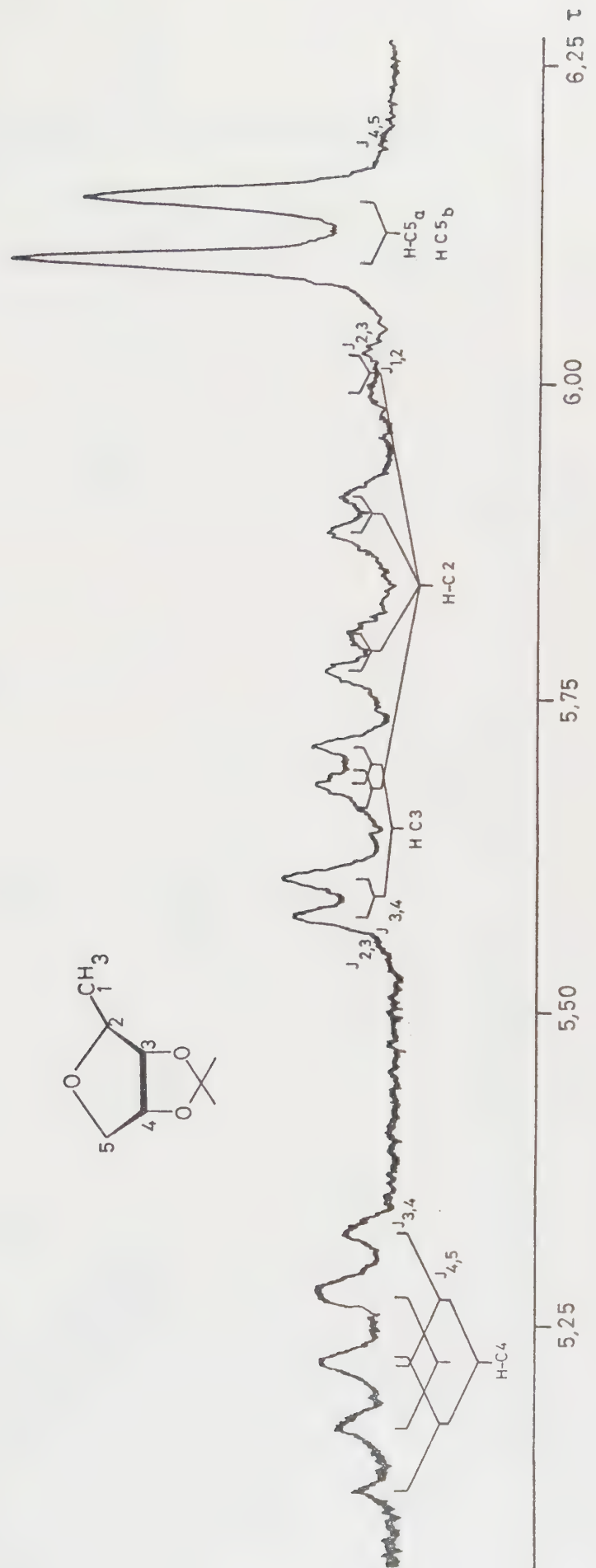
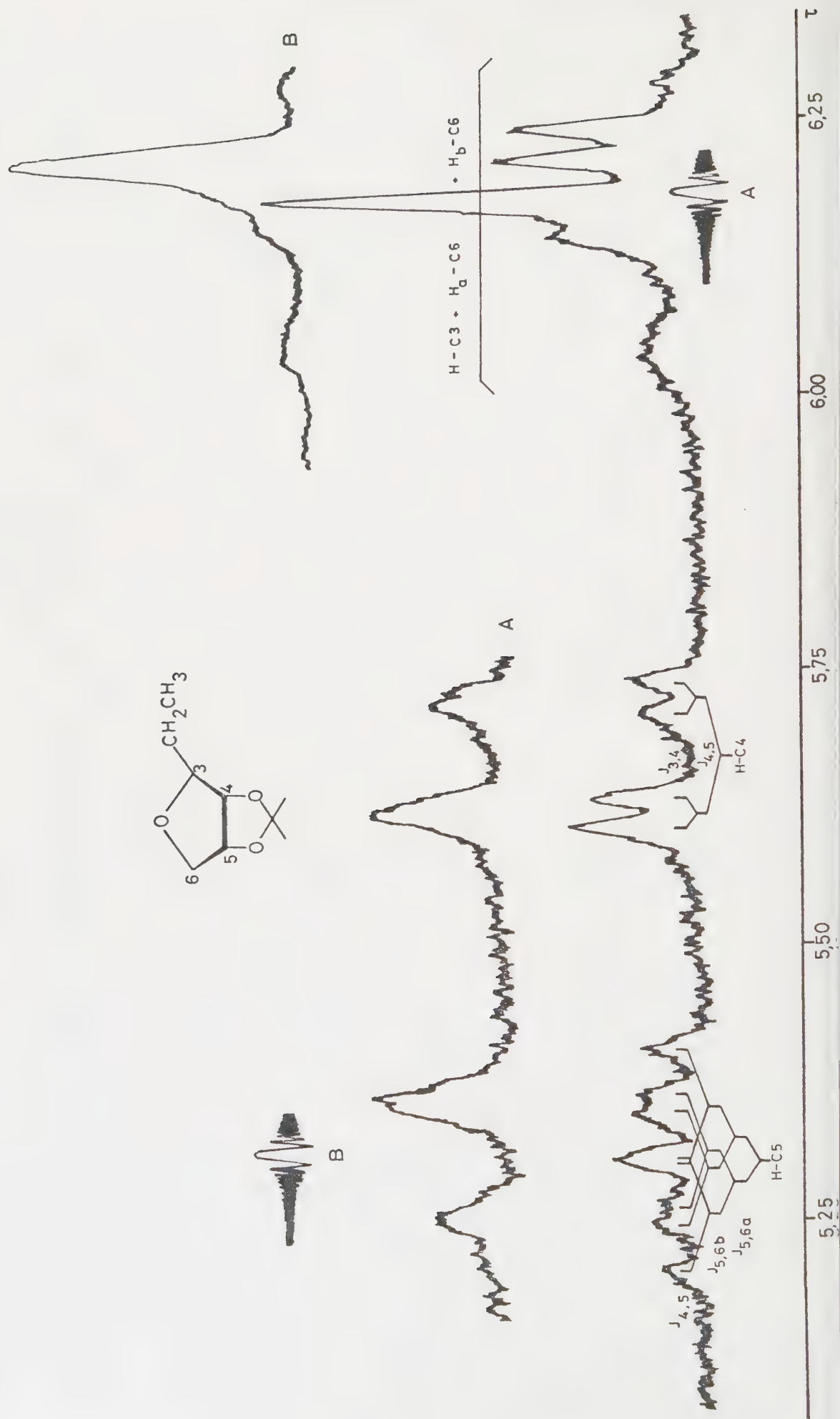


Fig. 4. Spectre de RMN. de (6) dans CDCl_3 (60 MHz, expansion en 100 Hz)...



I.2.2.- Synthèse de l'anhydro-3,6-O-isopropylidène-4,5-D-ribo-hexane-tétrol-3,4,5,6 (6).

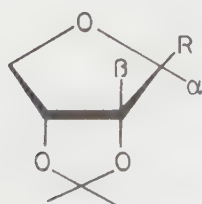
Le nickel de *Raney* fournit également sans problème le dérivé éthyle (6) à partir des deux alcènes méthylthiovinyles (13) + (14). De plus (6) est un peu moins volatil que son analogue méthylé (5).

Dans l'expansion à 100 MHz de son RMN. (fig. 4), les protons géminaux en C-6 et H-C5 constituent un système assez dégénéré du genre ABX. Deux doubles résonances confirment les attributions des protons de l'enveloppe.

I.2.3.- Constantes $J_{\alpha,\beta}$ et configuration.

Les faibles constantes $J_{\alpha,\beta}$ enregistrées en RMN. pour l'aldéhyde (4), les dérivés réduits (5) et (6) prouvent bien que la configuration de notre sucre n'a pas changé au cours de la démercaptalation, ni d'ailleurs au cours de la réaction de *Wittig* (tableau 1, p. 48).

Les faibles valeurs de $J_{\alpha,\beta}$ sont incompatibles avec une disposition *cis* de H-C α et H-C β . Un dérivé *arabino* aurait un $J_{\alpha,\beta}$ d'environ 4 Hz. A titre indicatif, nous avons ajouté à ce tableau quelques nouveaux dérivés de (4) que nous décrirons sous I.3.-.



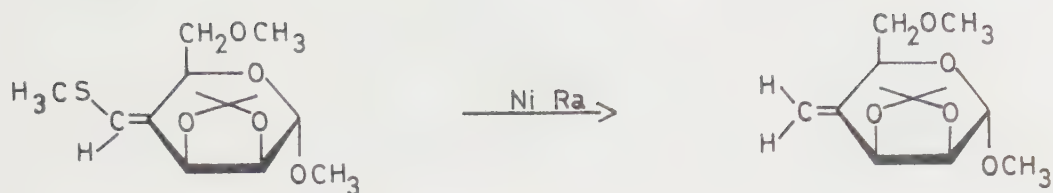
Produit	R	$J_{\alpha,\beta}$ (Hz)
(4)	CHO	0,8
(5)	CH ₃	1,8
(6)	CH ₂ CH ₃	1,5
(7)	CH=N-NHAr	≈ 1
(8)	CH=NOH (<i>syn</i>)	0,8
(9)	CH=NOH (<i>anti</i>)	0,8

Tableau 1

Ces constantes de couplage sont en accord avec celles des analogues de (4) et de (7) dans la série des méthyl-0-isopropylidène-2,3- α -rhamnofurannosides [140] et avec celle du méthyl-désoxy-6-0-(dinitro-3,5-benzoyl)-5-0-isopropylidène-2,3- α -L-mannofurannoside (F. 100-100,5°, $[\alpha]_D^{21} = -11,3^\circ$ (c, 1,4, MeOH)), produit que nous avons spécialement préparé dans ce but de vérification. Nous avons consacré partiellement deux articles à ce sujet [141] [142].

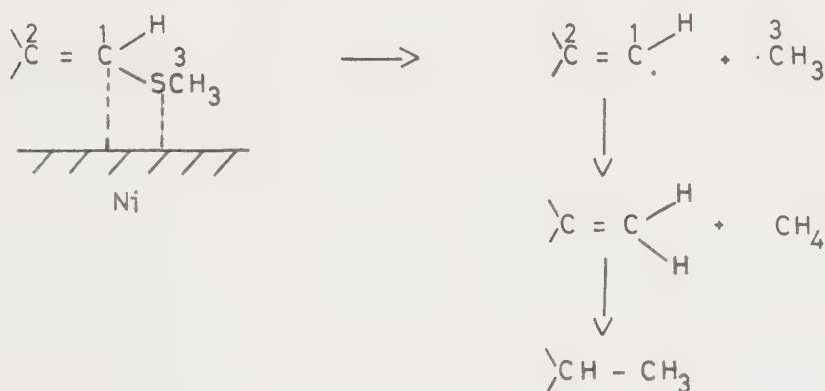
I.2.4.- Mécanisme de l'hydrogénation désulfuration par le nickel de *Raney*.

Un intermédiaire insaturé a été mis en évidence dans notre Laboratoire lors d'une réduction au nickel de *Raney*, ce qui prouve bien que la désulfuration précède l'hydrogénation de la double liaison [143] [144] :

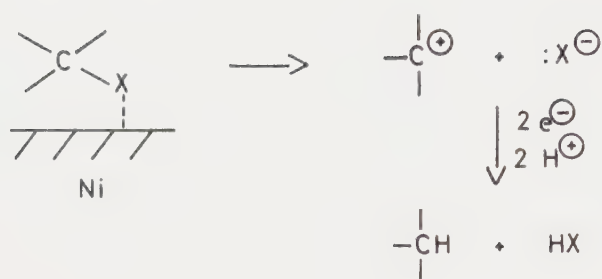


En chimie des stéroïdes, de tels intermédiaires insaturés avaient déjà été isolés [145].

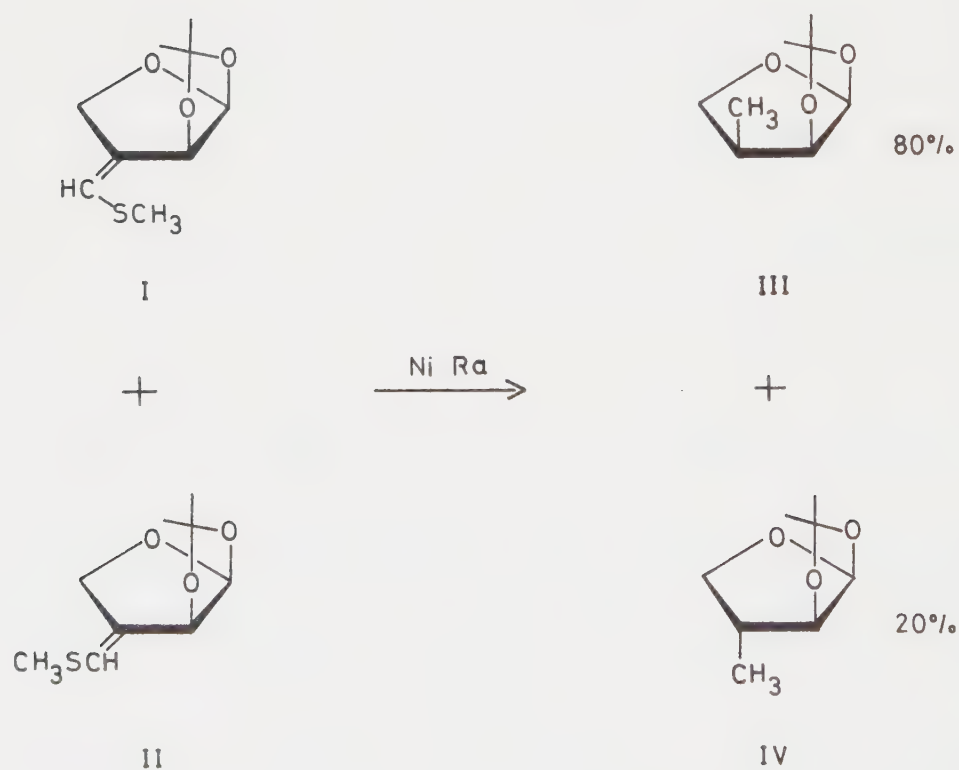
Il semble que la désulfuration soit obtenue par chémisorption du soufre à la surface du catalyseur, avec rupture des liaisons C-S et libération de deux radicaux libres [146] [147]. Ce mécanisme homolytique prévaudrait avec un groupement qui empoisonne le catalyseur ($-\text{SR}$, $-\text{Cl}$) ou avec un substituant du carbone 1 qui soit chémisorbé (phényl) [147] :



Dans les autres cas - substituant sur le carbone peu ou pas chémisorbé (alkyles) - une scission hétérolytique est plausible [148] :



Avec quelques alcènes furanniques et pyranniques portant une chaîne ramifiée méthylthiométhylénique, certains chercheurs du Laboratoire ont isolé non pas un mais deux épimères [143] [144] [148-151] :



La stéréosélectivité dépend évidemment de la plus ou moins grande ressemblance des états de transition avec les produits de départ, ressemblance liée à l'accessibilité de la double liaison $C=X$. La chronologie des événements est importante : que l'attaque sur X précède celle du carbone et l'hybridation sp^3 précoce de ce carbone conduira aux deux épimères ; des changements de conformation - ${}^1E$ pour I et II passant à ${}^3E$ ou ${}^3T_2$ pour III et IV* - accentueront ce phénomène [151].

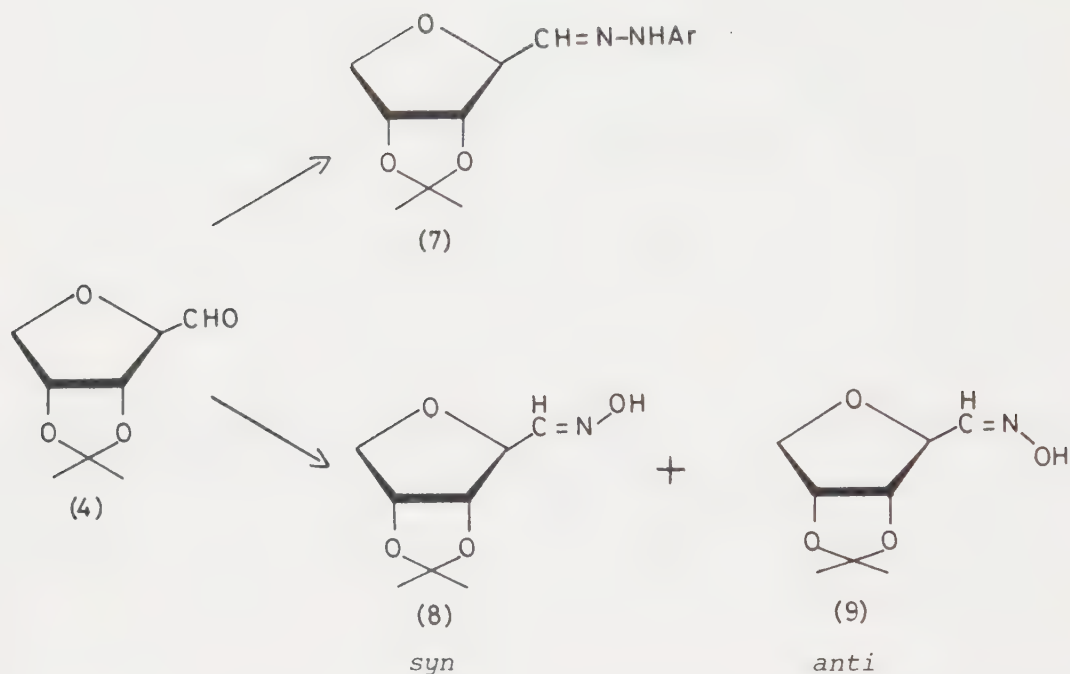
Dans notre cas il est évident qu'il n'y a pas possibilité de formation de deux épimères puisque, les alcènes (13) et (14) possédant une double liaison extracyclique, le carbone de (5) portant le méthyle terminal n'est pas asymétrique.

I.3.- SYNTHÈSES DE LA p-NITROPHENYLHYDRAZONE (7) ET DE L'OXIME (8) + (9).

La synthèse de l'hydrazone (7) des oximes *syn* (8) et *anti* (9) nous a permis de mieux caractériser l'aldéhyde (4) (voir I.2.3.-). Ces produits seront, avec les alcènes préparés sous I.4.7.- et I.4.9.-, et l'aldéhyde (4), l'objet d'une étude conformationnelle au niveau de la liaison σsp^2-sp^3 (voir chapitre I.5.-).

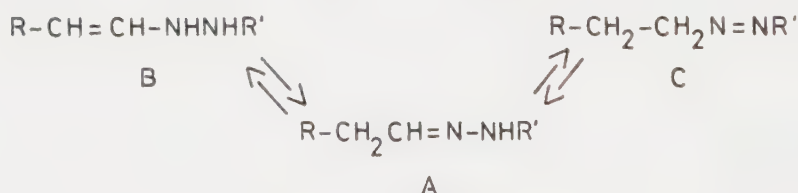
Le comportement de (7), (8) et (9) soumis à l'halogénéation, concernera le chapitre II.

* Pour les conformations, nous suivrons la nomenclature proposée par Stoddart et Schwarz [153] (voir VI.2.1.-).



I.3.1.- Prototropie des hydrazones.

Depuis leur apparition en 1893 [154], les hydrazones ont suscité bien des controverses quant à leur structure ; y a-t-il ou non équilibre entre hydrazone A, ène-hydrazone B et azoalcane C ? :

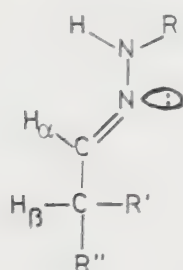


Les méthodes spectroscopiques (UV., IR., RMN.) ne permettent pas de détecter les tautomères B ou C [155] [156], pas plus que des expériences en milieu éthanol deutérié [157]. Une prototropie en faveur des azoalcane a été observée par certains auteurs mais la présence d'oxygène dans le solvant semblait responsable. Le sujet a été passé en revue par Jotterand [158].

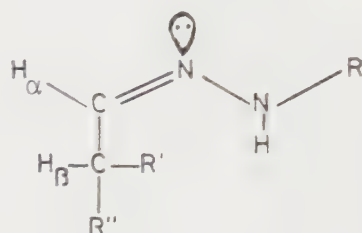
I.3.2.- Isomérisie *syn-anti* des hydrazones.

A l'état cristallin (rayon X), la *p*-bromophénylhydrazone du *D*-ribose possède son groupement aryle, ses deux azotes, le carbone α et ses substituants dans le même plan : la conformation au niveau de la liaison N-N est *s-trans* [159].

Les très nombreuses alkylidènes et arylidènes hydrazones étudiées par UV. permettent d'affirmer que le groupe hydrazono est plan en solution à condition que l'azote terminal porte un hydrogène [160-165]. De plus les modèles moléculaires interdisent la conformation *s-syn* par rapport à la liaison N-N. Ne subsistent donc plus que deux possibilités :



s-trans
syn



s-trans
anti

Commencées en 1962, les études de Karabatsos en RMN. ont permis d'établir que les déplacements chimiques différaient assez entre isomères *syn* et *anti* pour permettre une attribution, le premier des deux critères suivants étant le plus sûr [166] [167] :

H_{α} -*syn* est plus déblindé que H_{α} -*anti*.
 H_{β} -*anti* est plus déblindé que H_{β} -*syn*.

Toujours selon Karabatsos, l'équilibre est déplacé vers l'isomère le plus stable, l'hydrazone *syn*, au fur et à mesure de l'augmentation de la taille du groupe alkylidène [168] [169] :

	<u>R</u>	<u>syn/anti</u>
RCH=N-NHPh	Me	65/35
	Et	82/18
	Me ₂ CH	95/5

I.3.3.- p-Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-aldéhydo-D-ribose (7).

L'action de la *p*-nitrophénylhydrazine sur l'aldéhyde (4) nous a permis d'isoler, par cristallisation, l'hydrazone (7) qui semble être un isomère pur à l'état solide (F. 178-179⁰) ; en solution dans CDCl₃ ou DMSO-d₆, la RMN. ne met également en évidence qu'un seul isomère, la forme *syn* probablement. Cette hypothèse est confirmée par comparaison entre τH_{α} de notre hydrazone (7) et τH_{α} d'autres hydrazones d'aldéhydo-sucres préparés au Laboratoire [158] [170] (tableau 2, page suivante).

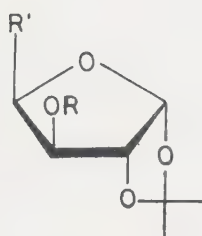
Karabatsos n'avait jamais relevé de différence dans les déplacements chimiques des protons NH *syn* et NH *anti*, constatation qu'ont pu faire Tronchet et Jotterand [158] [170] : NH *anti* est plus déblindé d'environ 1,3 ppm dans le CDCl₃ (tableau 2) ; ce phénomène serait dû à des liaisons hydrogène intramoléculaires. Nous avons donc un critère supplémentaire d'attribution : notre hydrazone (7) a son NH à τ 1,67, valeur très proche de celles des hydrazones *syn* antérieurement analysées (tableau 2) :

Produit	CDCl ₃						DMSO-d ₆					
	τ H _α		τ NH		Rapport syn/anti		τ H _α		τ NH		Rapport syn/anti	
	syn	anti	syn	anti			syn	anti	syn	anti		
V	2,82		1,67		>95/5		2,61		-1,15		>95/5	
VI	2,78	3,40	1,77	0,40	≈90/10		2,53				>95/5	
VII*							2,68*	3,22*	0,03*	0,56*	≈90/10*	
VIII	2,85	3,23	1,80	0,50	60/40		2,64		-1,14		>95/5	
(7)	2,85		1,67		>95/5		2,77		-1,08		>95/5	

* Solvants : CDCl₃ + DMSO-d₆

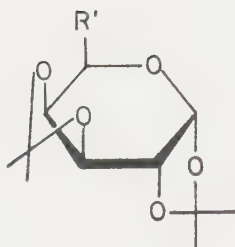
Tableau 2

(Voir formules ci-contre).

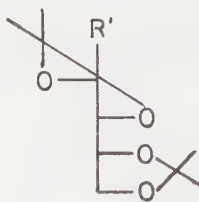


R=Me : V

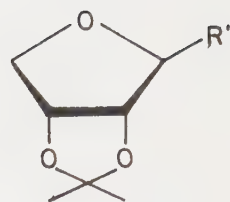
R=Bn : VI



VII



VIII



(7)

Dans le spectre de RMN. enregistré dans CDCl_3 (Fig. 5 et 6), nous observons, mis à part le typique système AA'BB' des protons du groupement *p*-nitrophényle, un spectre proche de celui de l'aldéhyde (4). Pour la première fois cependant, nous observons que H-C4, déjà couplé avec H-C3 et $\text{H}_b\text{-C5}$ ($\text{H}_{exo}\text{-C5}$), l'est aussi avec le proton *endo* $\text{H}_a\text{-C5}$. Sauf en ce qui concerne le groupement NH, les déplacements chimiques ne sont que peu modifiés par l'utilisation du DMSO-d_6 comme solvant; les constantes de couplage sont pratiquement insensibles à ce changement de solvant.

La RMN. nous a permis (voir I.5.4.-) d'établir la position de l'équilibre conformationnel au niveau des carbones C1-C2 ($\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$)* : deux conformères éclipsés sont représentés : le rotamère antiparallèle C (14%) et le rotamère gauche A (86%) :

* Sous I.5.4.- le carbone C1 est appelé C_β , le carbone C2, C_γ pour des raisons de commodité.

Fig. 5. Spectre de RMN. de (7) dans CDCl_3 (100 MHz).

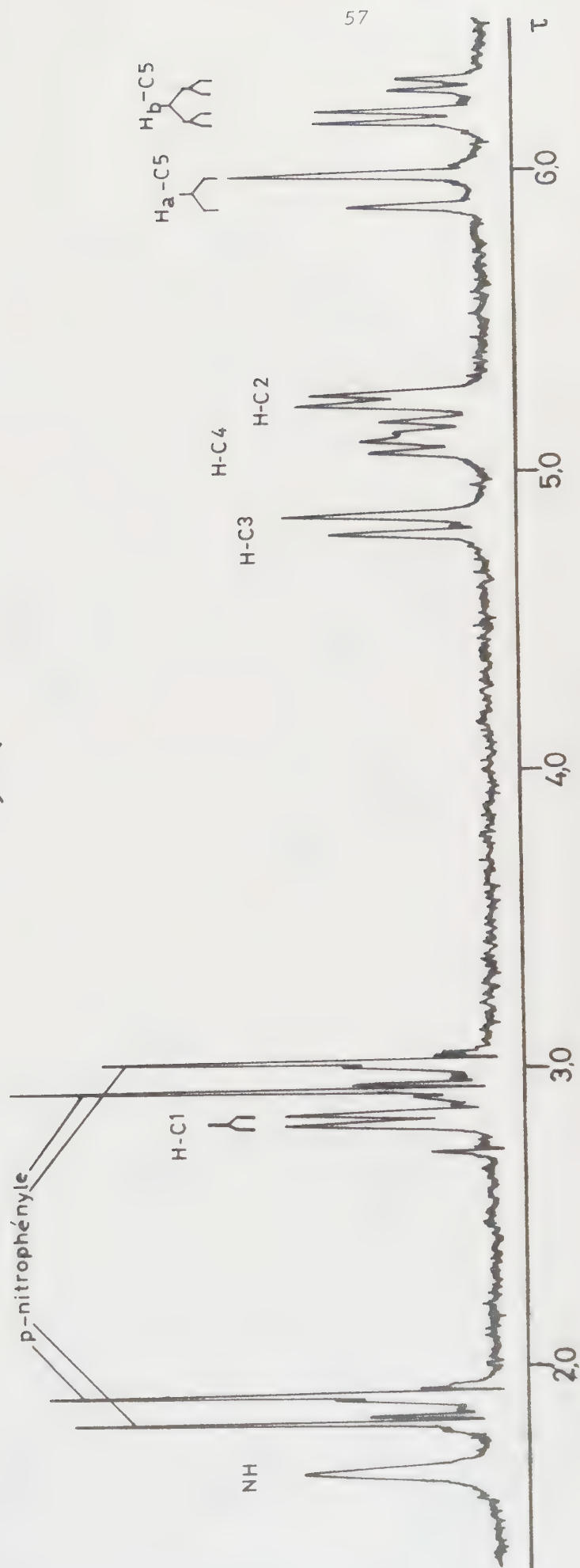
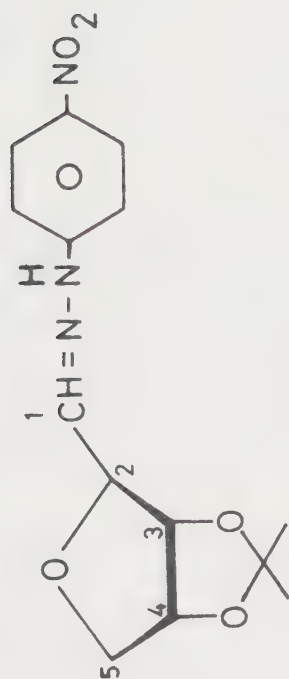
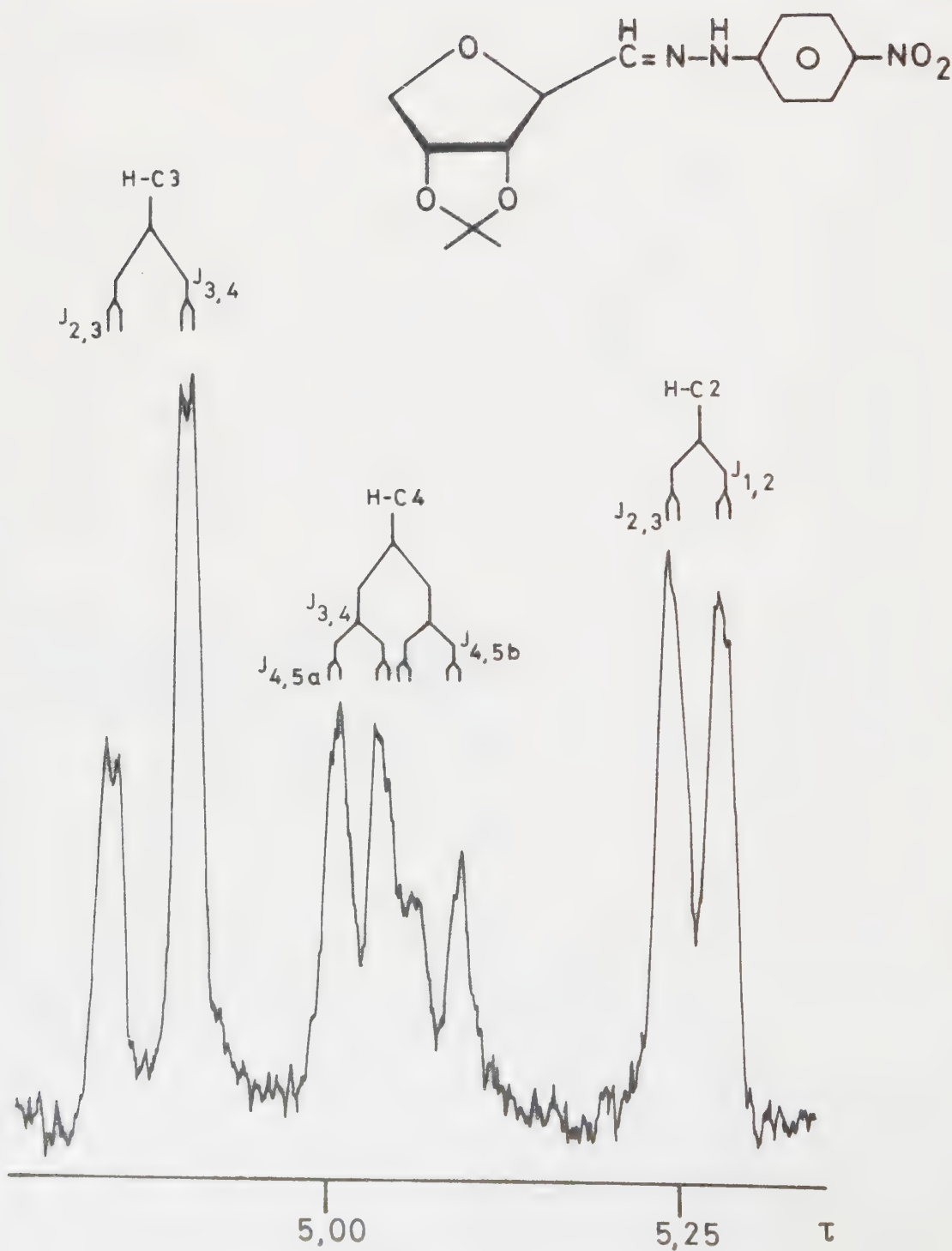
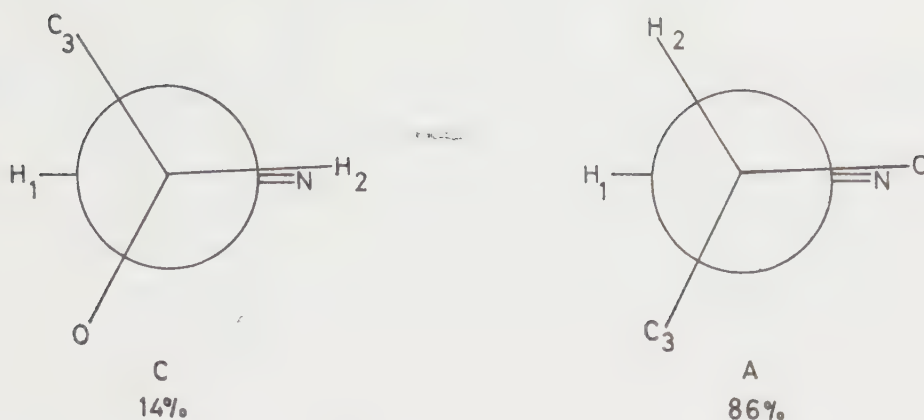


Fig. 6. Spectre de RMN. de (7) dans DMSO- d_6 (expansion à 250 Hz, 100 MHz).



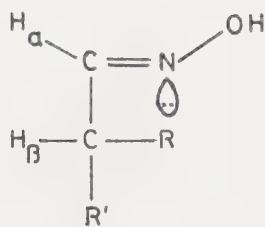
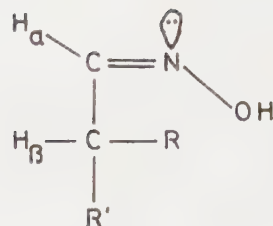


En IR., la vibration de valence C=N vers $6,25\text{ }\mu\text{m}$, attribution longtemps contestée [158], est en partie confondue avec les bandes dues au cycle aromatique ; les pics correspondant au ν_{as} et ν_{sym} du groupe NO_2 vers $6,5$ et $7,5\text{ }\mu\text{m}$ sont très typiques.

Par UV., nous mesurons deux maximums : 376 et 248 nm avec un épaulement à 269 ; les autres *p*-nitrophénylhydrazones préparées au Laboratoire [170] ont toutes deux maximums à des valeurs similaires.

I.3.4.- Equilibre *syn/anti* des oximes.

La première oxime de sucre libre, isolée en 1891, [171], posa un problème délicat, celui de sa structure ; les travaux de *Wolf from* [172] ont prouvé qu'elle était linéaire et non pas cyclique. Les oximes peuvent exister sous forme *syn* et *anti* :

*syn**anti*

Le réarrangement de *Beckmann* a longtemps été utilisé pour estimer la teneur en isomères *syn* et *anti* ; cette pratique est discutable car les réactifs utilisés (base, acide ...) et la température souvent élevée sont connus pour favoriser l'isomérisation.

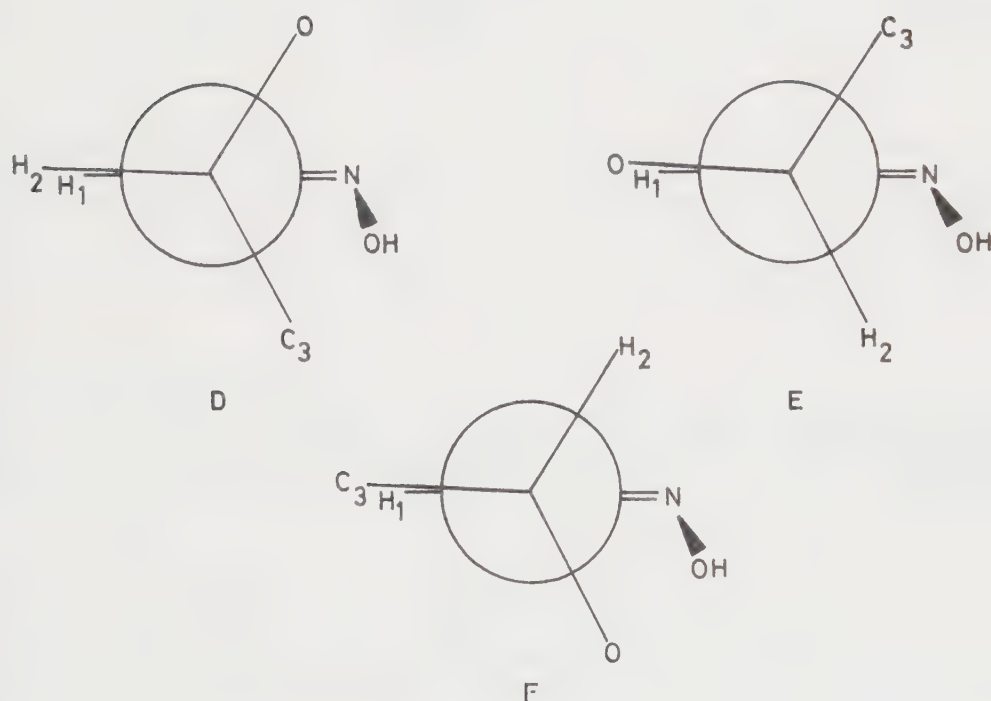
Phillips imagine en 1958 d'utiliser une méthode subtile qui n'affecte pas cet équilibre : la RMN. [173]. Etudiant une série d'aldoximes, il attribue à la forme *syn* le plus déblindé des deux signaux correspondant aux protons H_{α} qui sont séparés par $\approx 0,6$ ppm. *Lustig* tente d'appliquer cette technique aux cétoximes [174] mais la différence des déplacements chimiques des protons H_{β} est vraiment faible ; par contre, il peut vérifier les attributions de *Phillips* en enregistrant les spectres des deux isomères de la *p*-chlorobenzaldoxime dont les structures avaient été déterminées par diffraction des rayons X [175].

Pour *Karabatsos* [167] le déblindage différentiel affectant les protons α proviendrait des doublets libres de l'oxygène ; pour *Saitô* [176-178] c'est le doublet de l'azote qui provoquerait l'anisotropie magnétique.

A en croire *Karabatsos* [179] [167], les attributions *syn* ou *anti* sont aussi possibles à l'aide de $H-C_{\beta}$ ce que *Le-Hong* a pu démontrer en chimie des sucres avec ses huit couples d'aldoximes [180] [181]. $H-C_{\beta}$ *anti*

est plus déblindé d'environ 0,5 ppm dans CDCl_3 , c'est donc la situation inversée de celle notée pour H-C_α qui prévaut.

En admettant que les paires d'électrons non liantes de l'oxygène soient effectivement responsables de l'anisotropie magnétique [167], ce déblindage paraît logique. En effet l'étude conformationnelle (voir I.5.4.-) au niveau $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ de la liaison C1-C2 ($\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$)* nous permet d'estimer à 14% de conformère antiparallèle C et à 86% de conformère gauche A les populations de l'oxime *syn* (8) (voir schéma, p.). L'isomère *anti* (9) est un mélange des deux formes éclipsées (surtout A avec un peu de C) et des trois formes décalées D, E et F :



* Par commodité nous avons appelé en I.5.4.- le carbone C1 C_β et le carbone C2 C_γ .

Le proton H-C2 (H-C_β) n'est à proximité du groupement NOH que dans les rotamères E, F et A mais ce dernier est faiblement représenté. Le déblindage de 0,5 ppm constaté pour l'oxime *anti* sur H-C_β s'explique par la contribution importante des formes décalées E et F dans cet isomère.

D'après *Kleinspehn*, la valeur de τ_{OH} et la différence $\tau_{\text{H}_\alpha} - \tau_{\text{OH}}$ peuvent aussi permettre une attribution (DMSO-d_6) [182]. *Le-Hong* a pu prouver l'inexactitude de ces généralisations [180] [181].

Dans sa thèse, il étudie également l'influence de la nature du solvant sur les déplacements chimiques des principaux protons. La complexation de ses oximes à l'aide de tris-dipivaloylméthanato-europium lui permet d'en déduire quelques règles simples, par exemple :

- les protons de l'isomère *anti* sont toujours plus affectés que ceux de l'isomère *syn* ;
- H-C_α est peu déplacé ;
- H-C_β est toujours le proton le plus déblindé ...

I.3.5.- Séparation des isomères *syn* et *anti* des oximes.

Jusqu'ici, ce n'est que dans quelques rares cas que des isomères *syn* et *anti* ont pu être séparés par chromatographie sur colonne [183] [184], par chromatographie sur couche mince [184] [185] ou même par chromatographie gaz-liquide [186].

L'équipe de *Pejković-Tadić* s'intéresse en 1973 au comportement chromatographique des oximes et relève une migration plus rapide de l'isomère *syn* dans la très grande majorité des cas [187]. De surcroît, les auteurs

établissent une relation entre le R_M^* de chaque isomère et les contributions de chaque groupement selon la formule :

$$R_M = G_O + n G_x + m G_y \dots$$

G_O = constante de base
 $\left. \begin{matrix} G_x \\ G_y \end{matrix} \right\}$ contribution de groupement pour x, y ..

Des études détaillées en IR. sur quelques isomères séparés permettent d'attribuer de nombreux pics parmi lesquels [191-193] :

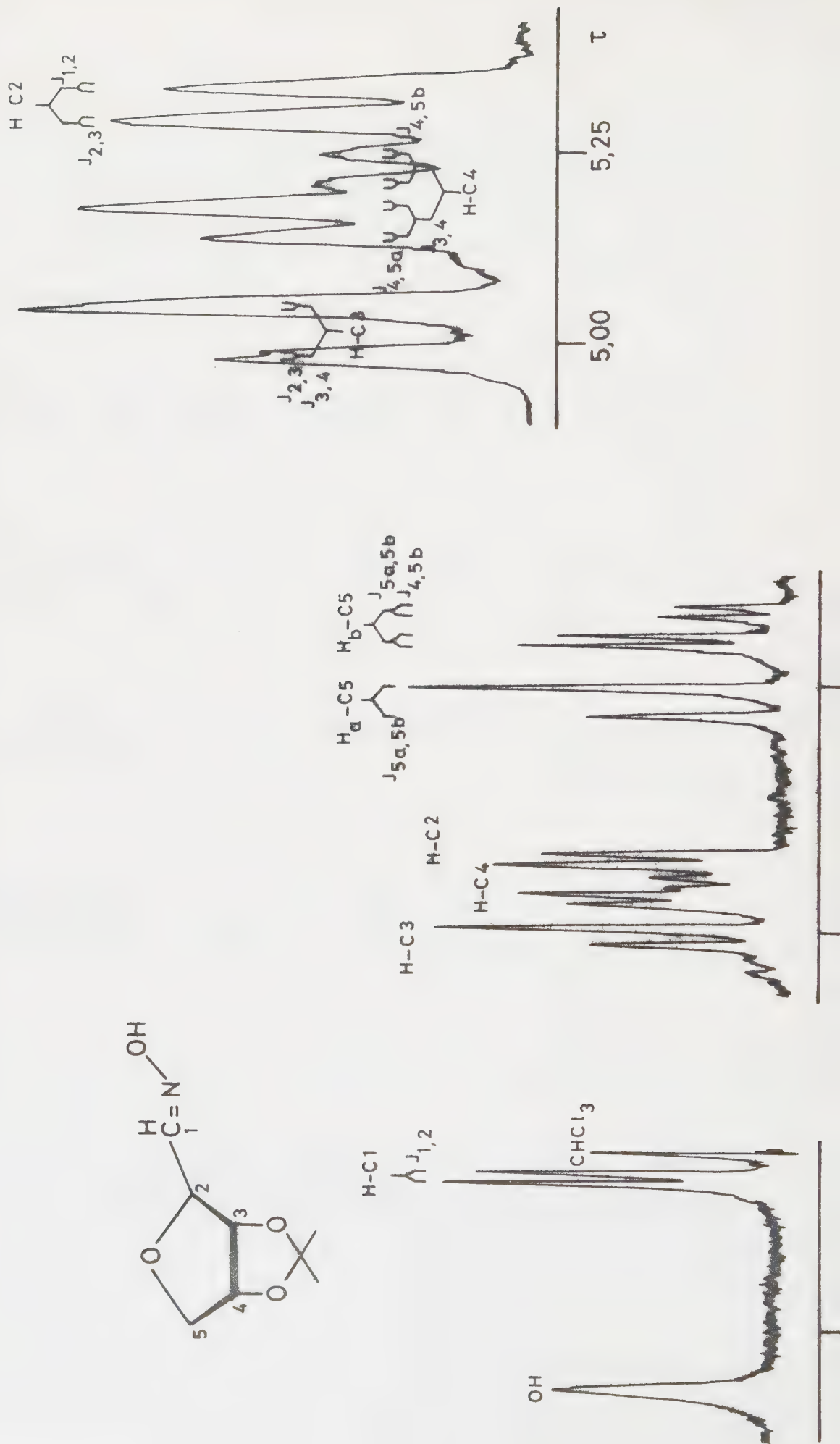
	<i>syn</i>	<i>anti</i>	
ν_{O-H}	2,99 - 3,03 μm	3,05 - 3,14 μm	} état solide
$\nu_{C=N}$	6,10	6,07	

I.3.6.- Oxime de l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-aldéhydo-D-ribose *syn* (8) et *anti* (9).

Après trente minutes d'ébullition en présence d'hydroxylamine ($NH_2OH \cdot HCl + KHCO_3$), l'aldéhyde (4) fournit l'oxime dans un rapport *syn/anti* de 57/43 (RMN.). Si la durée de la réaction est portée à 45 minutes,

* La fonction $R_M = \log \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right)$, introduite en 1950 [188] [189], permet de déduire une relation linéaire entre ce R_M et le nombre et la nature des substituants de la molécule. Cette relation prouve que les prédictions de Martin [190] sont valables pour les oximes [187].

Fig. 7. Spectre de RMN. de (8) dans CDCl_3 (90 MHz, 10 ppm et 300 Hz).



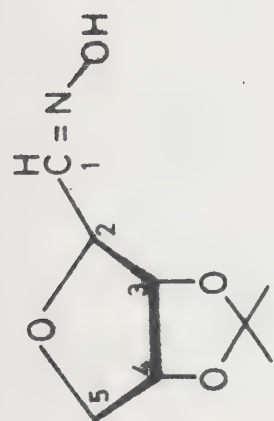
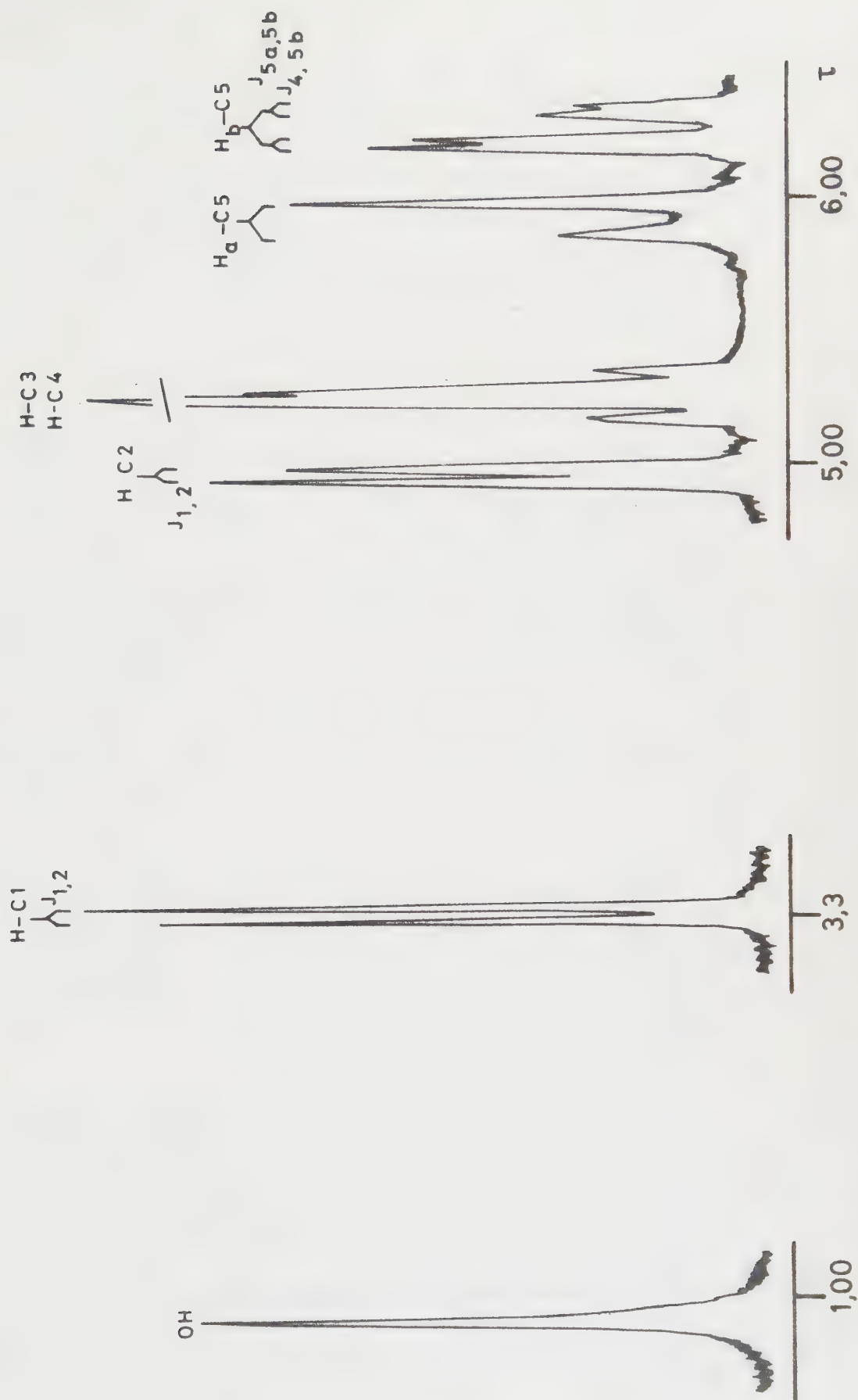


Fig. 8. Spectre de RMN. de (9) dans CDCl_3 (90 MHz).



le rapport monte à 69/31 alors que l'équilibre s'établit à 72/28.

Nous avons séparé par chromatographie sur couche mince nos deux isomères. L'attribution est basée à la fois sur les données de RMN. $[167]$ $[179-181]$, sur les ν_{O-H} ($3,00 \mu$ pour *syn*, $3,04 \mu$ pour *anti*) et les $\nu_{C=N}$ ($6,10 \mu$ pour *syn*, $6,07 \mu$ pour *anti*) en IR. $[191-193]$, sur le Rf plus élevé de la forme *syn* dans le système de *Pejković-Tadić* $[187]$.

Les RMN. dans $CDCl_3$ sont évidemment sans ambiguïté ; ils prouvent - si nécessaire ! - la justesse des attributions de *Le-Hong* qui travaillait sur des mélanges *syn anti* et qui avait dû, dans certains cas, recourir à des expériences d'INDOR $[180]$ $[181]$. Dans le tableau 3, p. 67, les protons sont appelés α , β , γ ... d'après leur proximité décroissante par rapport à NOH ; dans la colonne de droite, nous signalons la valeur moyenne de $\tau_{syn} - \tau_{anti}$ pour les aldoximes étudiées par *Le-Hong*.

Les déplacements chimiques des $H-C_\alpha$ et des $H-C_\beta$ sont des critères très sûrs alors que ceux des OH et des $H-C_\gamma$ ne sont pas fiables.

L'isomère *syn* (8) est assez stable dans $CDCl_3$ pour permettre un enregistrement sans problème (Fig. 7, p. 64). Les protons de l'enveloppe ont un aspect qui nous devient familier ; $H-C_4$ est couplé avec $H-C_3$, H_b-C_5 et également avec H_a-C_5 , le proton *endo* comme c'était le cas dans l'hydrazone (7).

L'isomère *anti* (9) par contre, après une heure à $+35^\circ$ dans $CDCl_3$, présente déjà 20% de forme *syn* ; l'équilibre thermodynamique *syn/anti* à 72:28 est atteint en trois jours. Le spectre (Fig. 8, p. 65) est fort simple ; il n'y a pas de petit couplage entre $H-C_4$ et H_a-C_5 . De plus, les signaux correspondant à $H-C_3$ et $H-C_4$ constituent un système qui n'est pas de premier ordre. L'énergie d'activation de la réaction d'intertransformation entre formes *syn* et *anti* est faible. La concentration

Proton	τ_{syn} (8)	τ_{anti} (9)	$\tau_{syn} - \tau_{anti}$	$\tau_{syn} - \tau_{anti}$ moyen pour aldoximes [180] [181].
OH	1,06	0,88	+0,18	de -0,35 à +0,35
H-C $_{\alpha}$	2,67	3,28	-0,61	-0,60
H-C $_{\beta}$	5,36	4,92	+0,44	+0,45
H-C $_{\gamma}$	5,03	} 5,10 à 5,35	$\approx -0,20$	+0,30
H-C $_{\delta}$	5,23		≈ 0	≈ 0
H $_a$ -C $_{\epsilon}$	5,99	5,88	+0,11	} 0
H $_b$ -C $_{\epsilon}$	6,30	6,23	+0,07	

Tableau 3

des deux formes à l'équilibre étant voisines, il est assez étonnant que l'isomère *syn*, selon le principe de la réversibilité microscopique, ne semble pas évoluer vers l'équilibre à une vitesse voisine de celle notée pour la forme *anti*. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la présence incontrôlable d'impuretés qui jouent le rôle de catalyseurs.

Le pouvoir rotatoire de l'isomère *anti* (9) est positif (+25,4°) alors que celui de l'isomère *syn* (8) est négatif (-45,7°) comme le sont d'ailleurs ceux de tous les autres produits décrits dans cette thèse. Par RMN. il est difficile de déterminer si l'isomère *anti* a la même conformation en solution que son isomère *syn* : $J_{3,4}$ est inconnu, $J_{2,3}$ et $J_{4,5a}$ sont nuls alors qu'ils sont de l'ordre de 1 Hz pour (7) et (8) ; les autres constantes sont par contre très voisines.

I.4.- REACTION DE WITTIG.

La réaction de *Wittig* nous a paru intéressante à plus d'un titre. Les alcènes méthylthiovinyles (13) et (14), cyanovinyles (10) et (11) vont s'ajouter aux produits déjà décrits - aldéhyde (4), hydrazone (7) et oxime (8) + (9) - pour nous permettre une étude conformationnelle au niveau de la liaison C-C sp^2-sp^3 .

D'autre part ces alcènes sont très intéressants comme intermédiaires de réaction : ils devraient permettre d'accéder à des C-nucléosides pyrimidiniques par condensation avec de l'urée, de la thiourée ... soit directement sur les alcènes cyanovinyles, soit sur les oléfines méthylthiovinyles après formylation.

En faisant agir sur ces alcènes des dipôles divers, il serait aisé d'obtenir des C-nucléosides à base pyrazoline, isoxazoline ...

I.4.1.- Généralités sur la réaction de *Wittig*.

Les années vingt avaient vu des essais de condensation entre un ylides du phosphore et un isocyanate d'une part [194], un cétène d'autre part [195]. En 1949, *Wittig* isole un intermédiaire de réaction, une bêtaïne [196] mais il faudra attendre 1953 pour que cet auteur isole son premier alcène à partir de la réaction d'une cétone et d'un ylides [197] :



Une fois le champ d'application élargi [198] [199], le succès de cette technique est foudroyant et les articles se comptent par centaines (cf revues [200-202]).

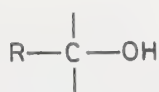
Outre les cétones et aldéhydes aliphatiques et aromatiques [198], les cétènes [195] et les isocyanates [194], les ylides réagissent exclusivement au niveau du carbonyle [203] avec les aldéhydes insaturés et avec les thiocétones [204]. Par contre ils ne réagissent pas avec les acides carboxyliques et leurs dérivés [205].

Le succès de la réaction de *Wittig* est dû à plusieurs facteurs :

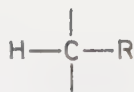
- allongement de la molécule par introduction d'une nouvelle fonction et d'une double liaison qui viendra se substituer à la fonction carbonyle ;
- non interférence de nombreux groupements (halogènes, éther, amino, hydroxyle ...) ;
- conservation des insaturations.

I.4.2.- Alcènes et sucres ramifiés.

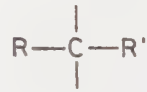
En chimie des sucres, ces possibilités ont rapidement séduit les chercheurs tant pour allonger les chaînes carbonées que pour synthétiser des sucres ramifiés (cf revue [2067]). Les sucres ramifiés de type A - où la chaîne latérale remplace un hydrogène - étaient déjà d'accès facile par action sur des *céto*-sucres d'organomagnésiens ou d'organolithiens ou par traitement de ces composés carbonylés par du diazométhane suivi de l'ouverture par AlLiH_4 ou NaOH des spirooxirannes formés. Par contre, l'accès aux sucres de type B - où la chaîne latérale remplace un hydroxyle - était réduit à la seule attaque d'organométalliques sur des époxydes. Quant au type C, son accès n'était pas possible à notre connaissance.



Type A



Type B



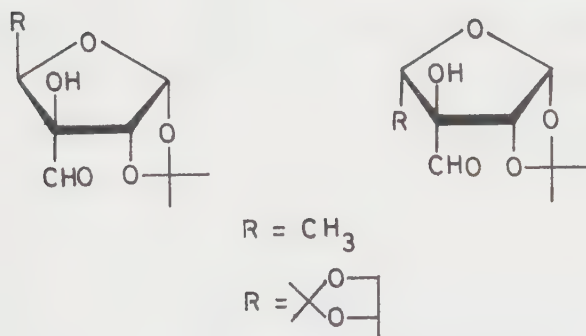
Type C

Les sucres ramifiés naturels, souvent de type A et monocarbonés, sont isolés de végétaux supérieurs (apiose, hamamélose ...) et surtout de champignons : ce sont souvent des constituants d'antibiotiques (mycarose, streptose, cladinose ...).

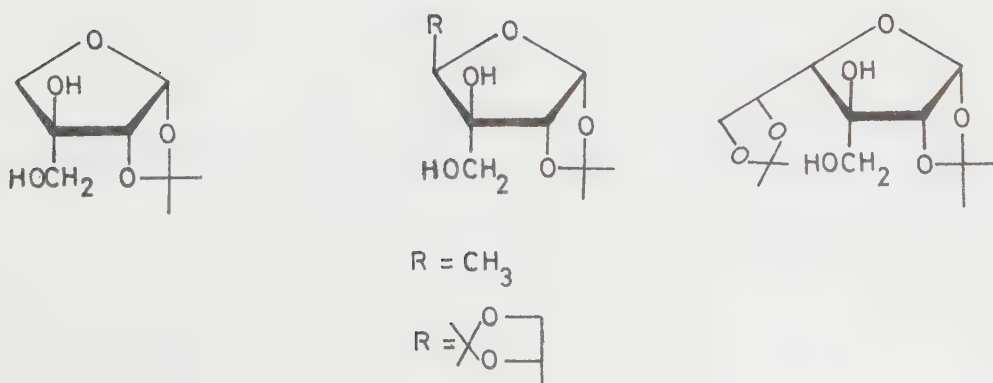
Depuis 1965 les Russes, et spécialement les équipes de *Zhdanov*, de *Kochetkov* ... (cf revue [2027]), emploient des ylides par allonger des aldéhydo-sucres. *Rosenthal*, le premier, à partir de 1968 utilise les alcènes obtenus pour accéder par réduction à des sucres du type B [207-214] ; il préparera aussi des N-nucléosides à sucres ramifiés [209-211], des sucres aminés ramifiés [213] et même des sucres de type A en 1971 [214]. *Szarek et Jones* recourent à une technique similaire

pour synthétiser l'olivomycine, un sucre A naturel [215]. A partir d'un alcène, l'accès à un sucre ramifié nitré est aussi possible [216].

Notre Laboratoire, depuis 1969, a publié à ce jour une vingtaine d'articles sur la réaction de *Wittig* appliquée aux aldoses et céto-ses les plus variés, isolant des alcènes méthylthiométhyléniques, cyanovinyldéniques, benzylidéniques ... [141] [142] [144] [217-230]. Des thèses y seront consacrées [143] [150]. A partir de ces alcènes, dès 1969, *Tronchet et coll.* synthétisent des sucres de type B [219-221] [141] [144], des sucres de type A [222] [144] [224] [226] dont certains sont des analogues du streptose [222] [224] [150] [148] et de l'apiose [222] [224] [151] ; détail important, le chaîon se trouve du côté le plus encombré du sucre alors qu'une réaction de *Grignard* n'autorise la fixation du chaîon que sur la face la moins encombrée :



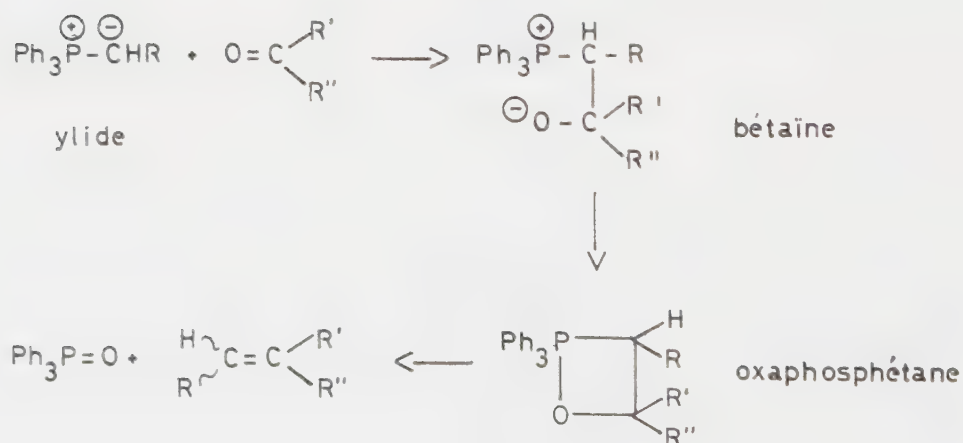
analogues du streptose



analogues de l'apiose

The image displays two chemical structures representing polymer repeating units. The structure on the left is polyacrylonitrile (PAN), showing a backbone with a methyl group and a nitrile group. The structure on the right is polyvinylidene cyanide (PVDC), showing a backbone with two nitrile groups. Both structures include a cross symbol indicating the polymer chain continuation.

Depuis 1953 les grandes lignes du mécanisme proposé par Wittig [197] n'ont guère été touchées ; l'attaque nucléophile du carbanion de l'ylide sur le carbonyle du substrat conduit à une bêtaïne qui se cyclise en oxaphosphétane avant de se décomposer en alcènes et en oxyde de triphénylphosphine :



L'isolement de certaines bétaines sous forme de sels [196] [233] ou de bétaines très stabilisées [234] ont assez prouvé leur existence ; de plus, les bétaines synthétisées par d'autres voies conduisent bien aux alcènes attendus et à l'oxyde de triphénylphosphine [199] [235] [236].

L'intervention de l'oxaphosphétane est moins certaine ; de toute façon il semble que sa formation soit réversible et son évolution en alcènes et oxyde de phosphine irréversible d'où une faible concentration et un rôle mineur qui n'est pas déterminant pour la cinétique de la réaction.

Divers facteurs - nature de l'ylide et du substrat, solvant, température ... - viendront moduler cette réaction de manière complexe.

La nucléophilicité, donc la réactivité des ylides du phosphore, $R_3P^+-C^-R'R''$, peut être augmentée au moyen de groupements donneurs d'électrons par voie directe en R' ou R'' , par voie indirecte en R . Ces ylides sont généralement classés en trois catégories :

- les ylides stabilisés avec R'' électroattracteur, par résonance d'où délocalisation de la charge du carbanion ($-CN$, $-COOR$, $COR \dots$) ; ils sont isolables ;
- les ylides moyennement stabilisés avec R'' capable de mésomérie (phényle) ou avec R'' contenant un hétéroatome du type soufre dont les orbitales d disponibles permettent une certaine stabilisation par recouvrement p-d (SMe).
- les ylides non stabilisés, instables et générés *in situ*, où R'' est un groupe alkyle incapable de délocalisation.

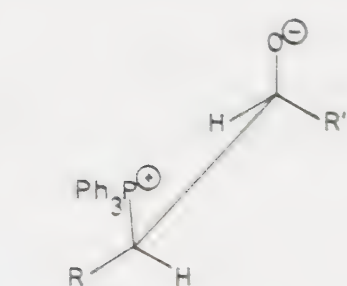
La nature du solvant influence la vitesse de la réaction. Les solvants non polaires favorisent les intermédiaires non chargés (oxaphosphétane),

les solvants polaires les intermédiaires chargés (bêtaïne). De plus, la stéréochimie dépend aussi du solvant.

Les conditions opératoires - stœchiométrie, sens et vitesse d'addition des réactifs, présence de sels, ... - semblent jouer un rôle important quoique difficile à préciser.

1.4.4.- Stéréochimie de la réaction de Wittig.

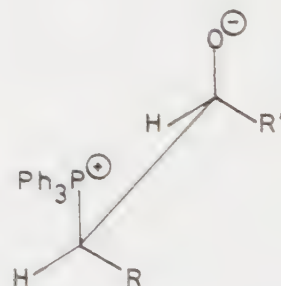
La stéréochimie de la réaction de Wittig a été très étudiée (cf par exemple [200] [201] [205] [235-239]). Pour un aldéhyde ou une cétone non symétrique, l'énantiotopie des deux faces de la fonction carbonyle laisse prévoir la formation de deux bêtaïnes diastéréoisomères lors de l'attaque d'un ylides asymétrique :



bêtaïne threo



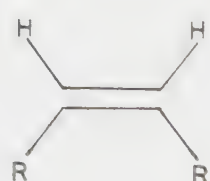
alcène trans



bêtaïne erythro



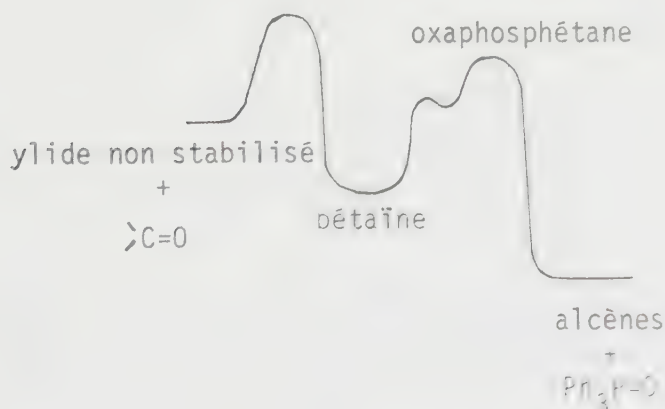
alcène cis



La *cis* élimination de l'oxyde de phosphine libère l'alcène *trans* à partir de la bétaine *thréo*, l'alcène *cis* à partir de la bétaine *érythro* [109] [200] [201]. Au point de vue thermodynamique, l'alcène *trans* est généralement d'environ 4 kcal/mole plus stable [201].

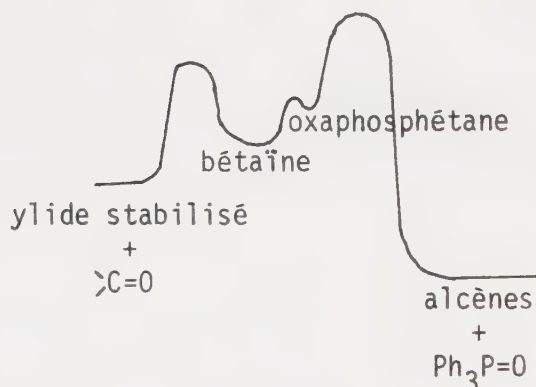
La réversibilité de la formation des bétaines a été prouvée dans certains cas : une bétaine isolée est mise en présence d'un excès d'un autre aldéhyde plus électrophile ; après destruction des bétaines, on isole quatre alcènes correspondant aux deux espèces d'aldéhydes utilisés [235] [238] [201]. Un passage direct est exclu par l'expérience de Trippet [236] : une bétaine *érythro* isolée donne exclusivement l'isomère *cis*, à condition de consommer l'ylide formé par réversion de la bétaine avec un autre aldéhyde très électrophile. Si un artifice expérimental permet l'équilibration directe des bétaines - arrachement d'un proton par une base forte - l'évolution favorise l'isomère thermodynamique, l'alcène *trans* à 99% [238] [201].

Avec les ylides non stabilisés l'isomère *cis* est prépondérant. Si l'équilibration directe est autorisée, c'est l'alcène *trans* qui est formé presque seul : le contrôle est donc normalement cinétique [201] :



Un groupement alkyle secondaire ou tertiaire en α du phosphore renverse cette stéréosélectivité *cis*, la bétaine *érythro* étant plus sensible aux facteurs stériques [238] [201]. L'adjonction de sel de Li^+ détourne aussi la réaction vers l'alcène *trans* [201].

Les ylides stabilisés favorisent en général l'oléfine *trans* ce qui implique une équilibration des bétaines par réversion. La destruction des bétaines devrait être l'étape déterminante de vitesse aussi Schlosser propose-t-il le diagramme énergétique suivant [201] :



D'autres auteurs - Levisalles [237], Speziale [235], Fliszar [239], Johnson [200] - pensent au contraire que la formation de la bétaine est l'étape déterminante de vitesse. Il est évidemment troublant que :

- aucune bétaine d'ylides stabilisé n'ait été isolée ;
- la polarité du solvant accélère la réaction ce qui implique la formation d'une espèce chargée dans le stade lent de la réaction [200] ;
- la réaction soit de premier ordre par rapport à l'aldéhyde consommé et de premier ordre par rapport à l'ylide [240] ;

- le ρ trouvé par *Speziale* [235] soit de +2,7, valeur correcte pour une addition nucléophile sur un carbonyle.

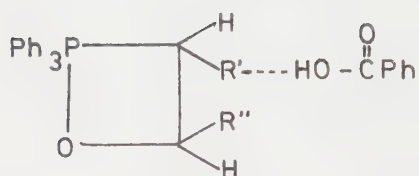
L'énergie d'activation de la formation de la bétaine étant assez faible, de l'ordre de 10 kcal/mole [235], on pourrait admettre une première étape à la fois déterminante de vitesse et réversible, à condition d'envisager pour la seconde étape une énergie d'activation très voisine : c'est l'hypothèse de *Ruechardt* [240].

Les ylides moyennement stabilisés n'ont pas de stéréosélectivité bien précise ; ils sont très sensibles aux facteurs extérieurs (solvant, Li^+ ...).

I.4.5.- Catalyse par les acides carboxyliques.

Les travaux de *Fliszar* [239] [241] et de *Ruechardt* [240] ont prouvé la possibilité d'une catalyse par les acides carboxyliques, et surtout par l'acide benzoïque, dans le cas des ylides stabilisés. L'effet est maximum avec un solvant non polaire et les acides plus forts ou plus faibles sont inefficaces. D'après ces auteurs, le rapport *cis/trans* n'est pas altéré.

Pour *Schlosser* [201], qui voit dans la destruction de la bétaine l'étape déterminante de vitesse, l'acide benzoïque forme des liaisons hydrogène avec les accepteurs de protons (ylide, >C=O , bétaine, $\text{Ph}_3\text{P=O}$) mais pas avec les états de transition ni avec l'oxaphosphétane ; ce phénomène devrait ralentir la réaction. Pour expliquer son accélération, *Schlosser* imagine une liaison hydrogène avec le substituant R' de l'oxaphosphétane, liaison facilitant l'élimination de l'oxyde de phosphine par augmentation du caractère positif du carbone qui porte le groupement R' :

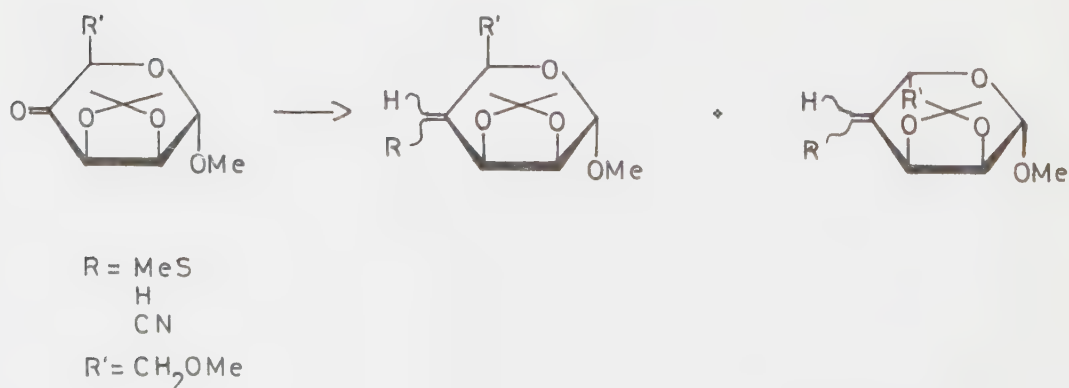


Pour *Fliszar* [239] [241], qui estime que la formation de la bêtaïne est déterminante de vitesse, les liaisons hydrogène s'établiraient avec l'oxygène du carbonyle ce qui abaisserait l'énergie d'activation de la réaction d'addition de l'ylide sur le composé carbonylé.

I.4.6.- Stéréochimie et chimie des sucres.

Outre l'intérêt synthétique déjà signalé, il est spécialement instructif sous l'angle mécanistique et stéréochimique d'utiliser pour des réactions de *Wittig* les molécules très chirales que sont les sucres.

Les travaux de *Chalet* [220] [223] [143] ont permis d'observer avec des ylides divers une inversion sur le carbone voisin du carbone sp^2 :

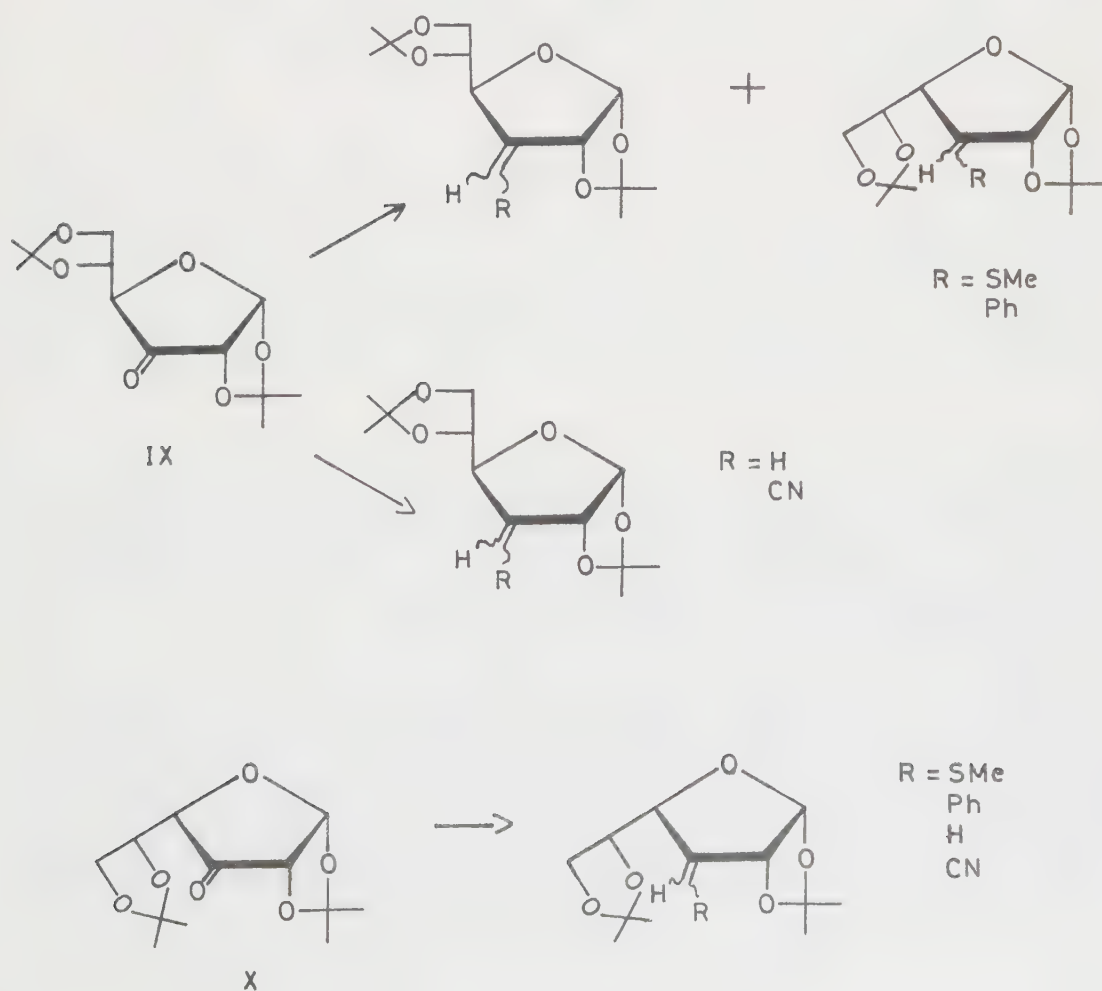


L'inversion est proportionnelle à :

- la basicité de l'ylide,
- la concentration de l'acide benzoïque lorsqu'on utilise ce catalyseur ($R=CN$).

Les rapports *cis/trans* sont peu sensibles aux variations expérimentales et inversés dans le cas des alcènes méthylthiométhyléniques et des oléfines cyanovinylidéniques.

Les travaux de *Bourgeois* [219] [221] [226] [227] [150] ont également mis en évidence une épimérisation, avec la cétone *ribo* IX seulement et avec des ylides moyennement stabilisés ($R=SMe$, Ph) ; l'inversion n'a pas lieu avec d'autres ylides :



Cette inversion est [150] :

- favorisée par les solvants polaires ;
- favorisée par l'addition de l'ylide sur la cétone (70% pour 15% dans l'autre sens) ;
- défavorisée par la présence de Li^+ ;
- défavorisée par l'excès d'ylide ;
- défavorisée par l'augmentation de la température mais plus ou moins selon la polarité du solvant.

Bourgeois a étudié la réversibilité de la formation des bêtaïnes par de multiples essais :

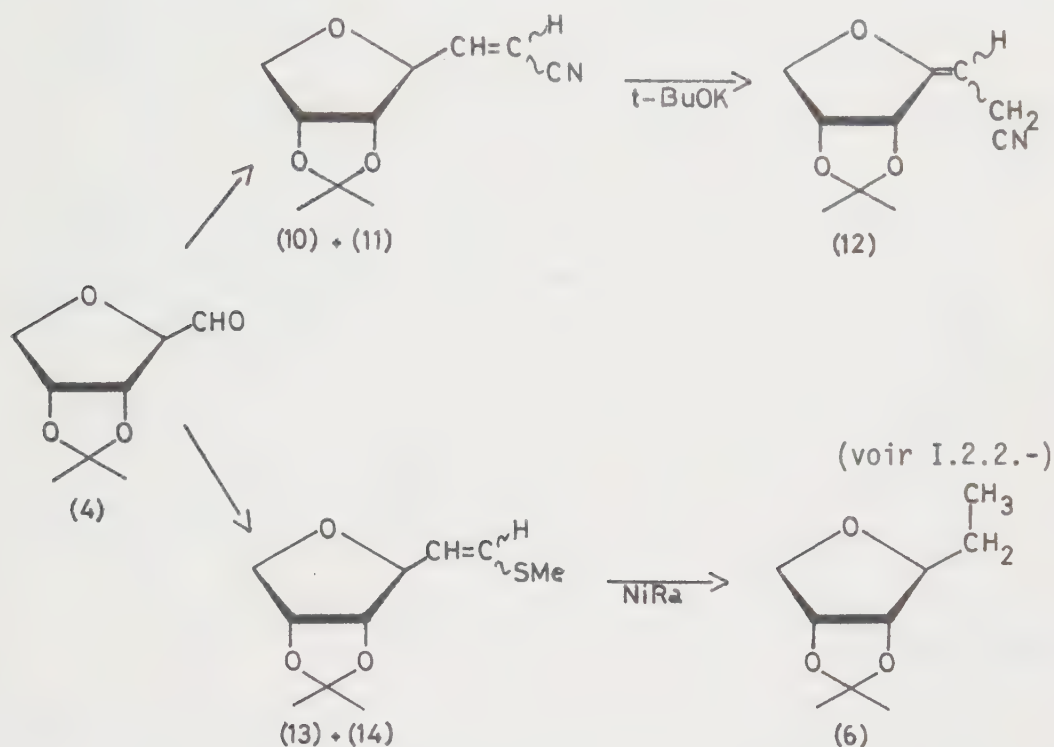
- mélange des cétones IX et X avec un ylides unique ;
- mélange d'ylides avec une seule cétone ;
- deutériation d'alcènes par utilisation d'une cétone-D-4 ou d'un ylides plus ou moins deutérié.

Cette inversion, d'après *Bourgeois* serait concurrente de la réaction de *Wittig* et irréversible et proviendrait soit d'une évolution particulière des bêtaïnes ou des oxaphosphétanes, soit d'une épimérisation du cétose IX par certains ylides. L'inversion n'a en tout cas pas lieu au niveau des alcènes.

D'autre part, *Bourgeois* a voulu étudier les variations du rapport *cis/trans* selon les conditions opératoires ; ce rapport est légèrement diminué par l'augmentation de la température et il n'est pas affecté de manière simple par la polarité des solvants.

Mis à part notre anhydro-ribose (4), divers autres *aldéhydo-sucres* linéaires [217] [218] [225] et *aldéhydo-dialdo-furannoses* [141] [142] ont été soumis à des réactions de *Wittig* au Laboratoire. Nous y reviendrons en analysant nos propres résultats. Nous avons utilisé un ylides

moyennement stabilisé, le méthylthiométhylènetriphénylphosphorane, et un ylides stabilisé, le cyanométhylènetriphénylphosphorane.



I.4.7.- Synthèses de l'anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6-*D*-ribo-tétrahydroxy-4,5,6,7-hepténo-2-nitrile *cis* (10) et *trans* (11).

Pour des raisons de commodité, nous avons choisi d'isoler l'ylide cyanométhylènetriphénylphosphorane qui se prépare par action d'hydroxyde de sodium sur le chlorure de cyanométhyltriphenylphosphonium [242]. Partir d'un ylides isolé ou généré *in situ* n'influence en principe pas le rendement [150]. La réaction n'est pas complète si l'on opère en l'absence de catalyseur (acide benzoïque). Nous avons essayé de détecter quels paramètres influençaient le rapport *cis/trans* (attribution par RMN. *vide infra* et estimation par CGL.). Nos résultats (solvant, benzène) sont réunis dans le tableau 4, page suivante :

Equ. ylides	Equ. PhCOOH	θ	<i>cis/trans</i>
1,2	0	20°	33,5/66,5*
1,2	1	20°	14/86
1,5	1	20°	16,5/83,5
1,5	1	60°	13/87
2	0,5	20°	16/84
3	1	20°	14/86

* réaction non totale.

Tableau 4

Nous voyons que :

- le catalyseur est nécessaire pour une réaction totale et qu'il diminue de façon nette la teneur en alcène *cis* ($\approx 20\%$) ;
- la température joue un rôle modique sur ce rapport comme c'était déjà le cas avec les oléfines de *Bourgeois* [150] ;
- la quantité d'ylide ou de catalyseur intervient de manière obscure et discrète.

Ruechardt [240] n'avait pas remarqué de modification du rapport *cis/trans* en travaillant avec ou sans acide benzoïque sur des dérivés du benzaldéhyde. Les facteurs stériques du substrat ne sont donc pas négligeables, ce que confirment les résultats obtenus dans d'autres séries ; nous en discuterons en traitant les alcènes méthylthiovinyles (voir I.4.9.-).

Les isomères *cis* et *trans* sont séparés par CCM. et leur pureté vérifiée

par CGL.. L'attribution se fait sur la base de la RMN.. Le groupement cyano déblinde le proton allylique s'il se trouve en relation *cis*-coplanaire avec lui. Dans le tableau 5 nous avons consigné les différences de déplacement chimique pour les protons affectés de manière nette :

Proton	τ_{cis}	τ_{trans}	$\tau_{cis} - \tau_{trans}$	J (Hz)
H-C3	3,61	3,36	0,25	$J_{2,3cis} = 11,5$
H-C2	4,52	4,36	0,16	$J_{2,3trans} = 16,5$
H-C4	5,12	5,38	-0,26	
H _{exo} -C7	6,07	6,19	-0,12	

Tableau 5

Dans la section I.5.3.- nous avons déterminé, au moyen des constantes vicinale $J_{3,4}$ et allylique $J_{2,4}$, la conformation au niveau des carbones C3-C4. L'oléfine *trans* (11) se trouve exclusivement sous forme gauche A alors que l'alcène *cis* (10) est un mélange du rotamère anti-parallèle C (44%) et du rotamère gauche A (56%) :

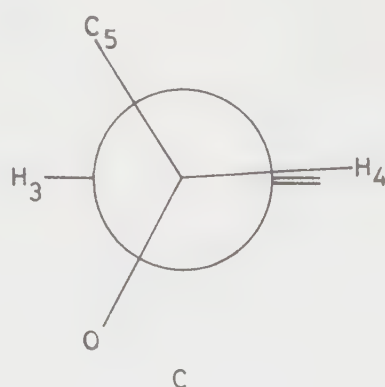
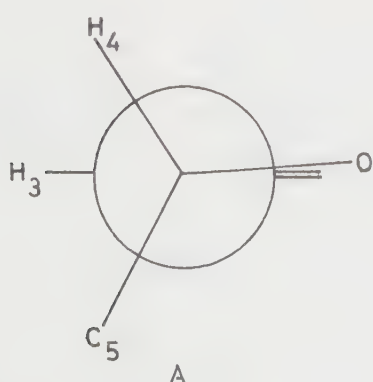


Fig. 9. Spectre de RMN. de (10) dans CDCl_3 (100 MHz).

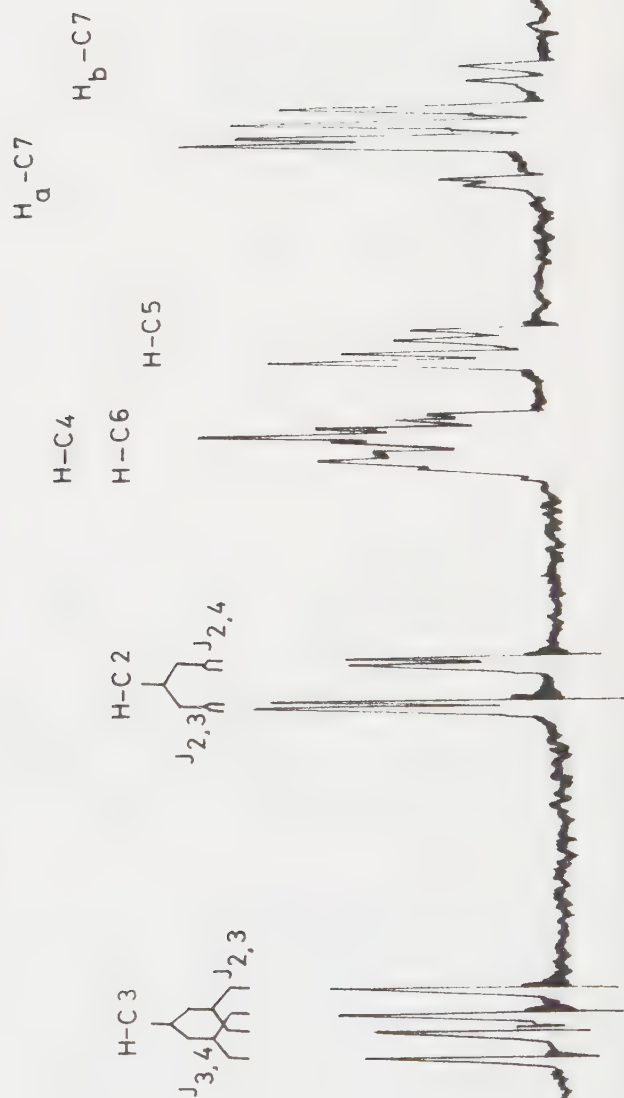


Fig. 10. Spectre de RMN. de (10) dans CDCl_3 (100 MHz, expansion à 250 MHz).

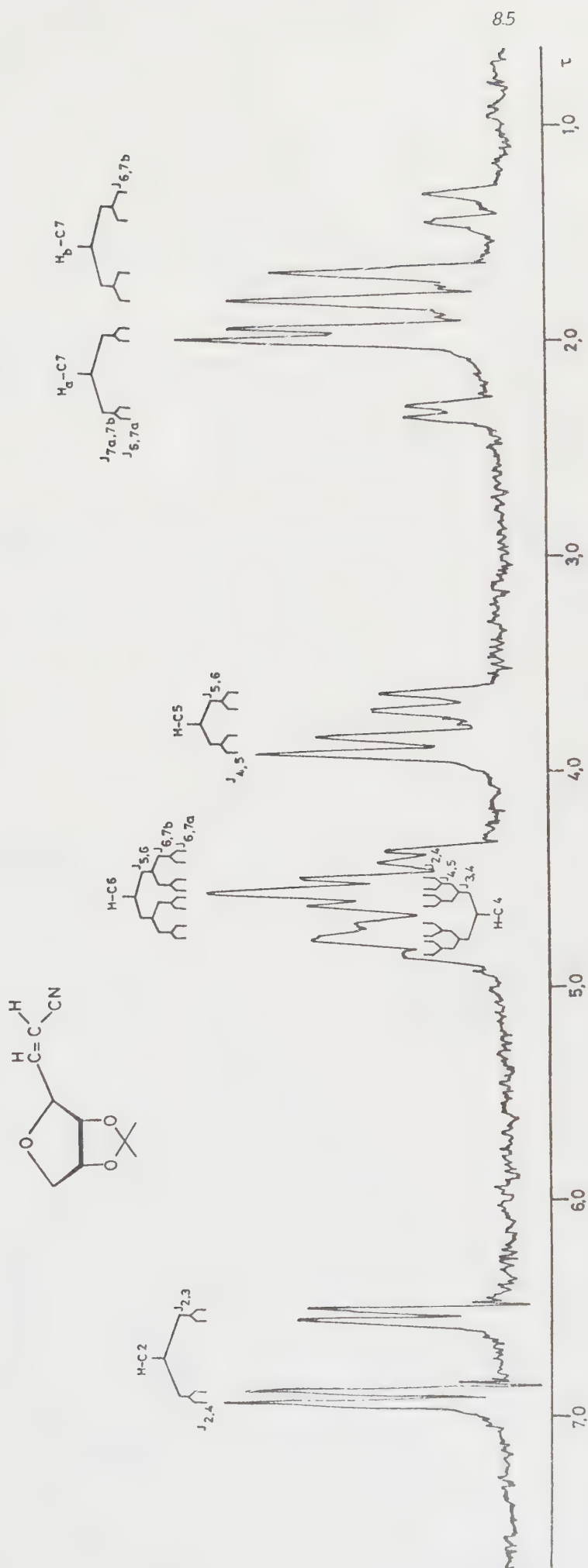


Fig. 11. Spectre de RMN. de (11) dans CDCl_3 (100 MHz).

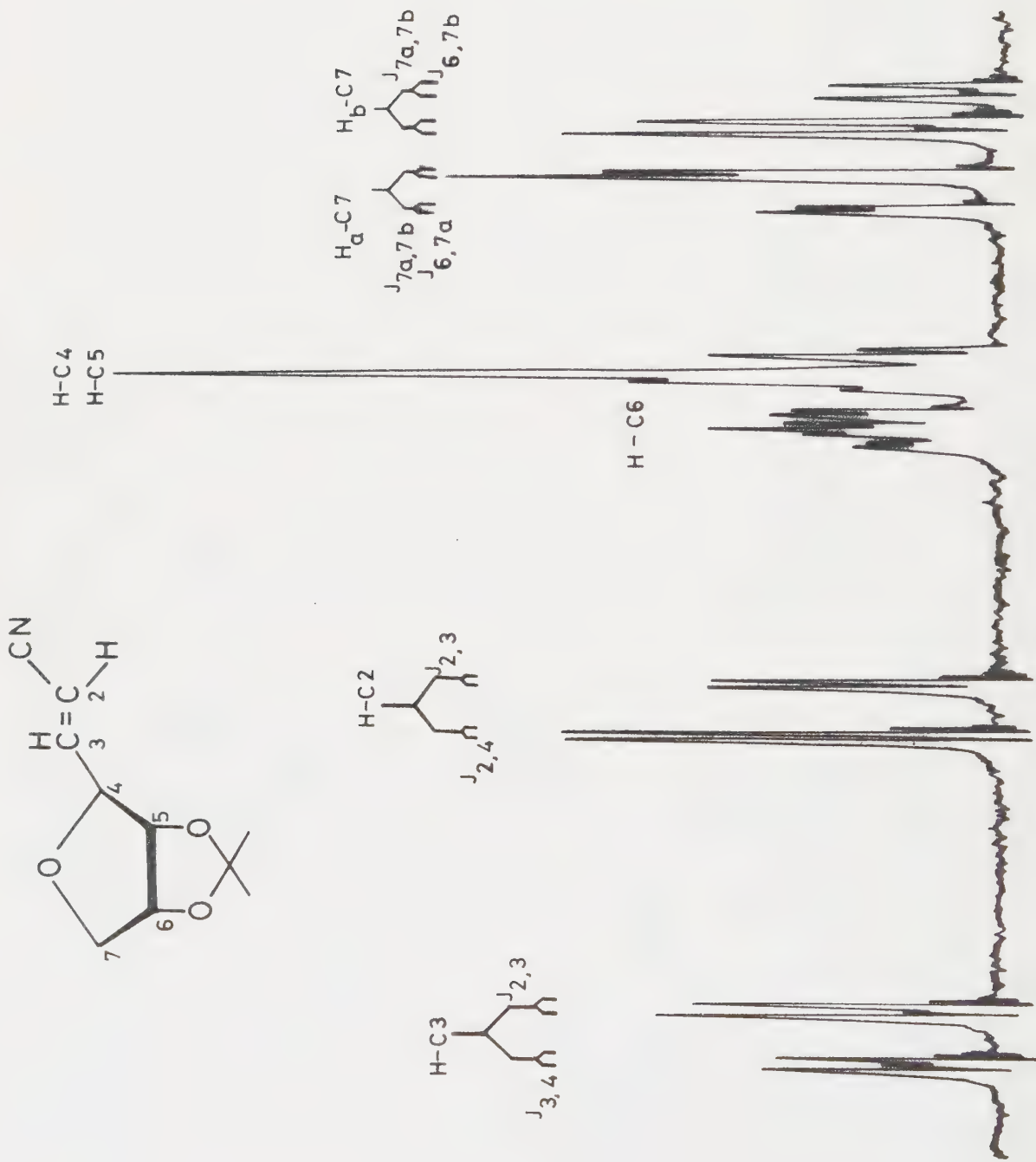
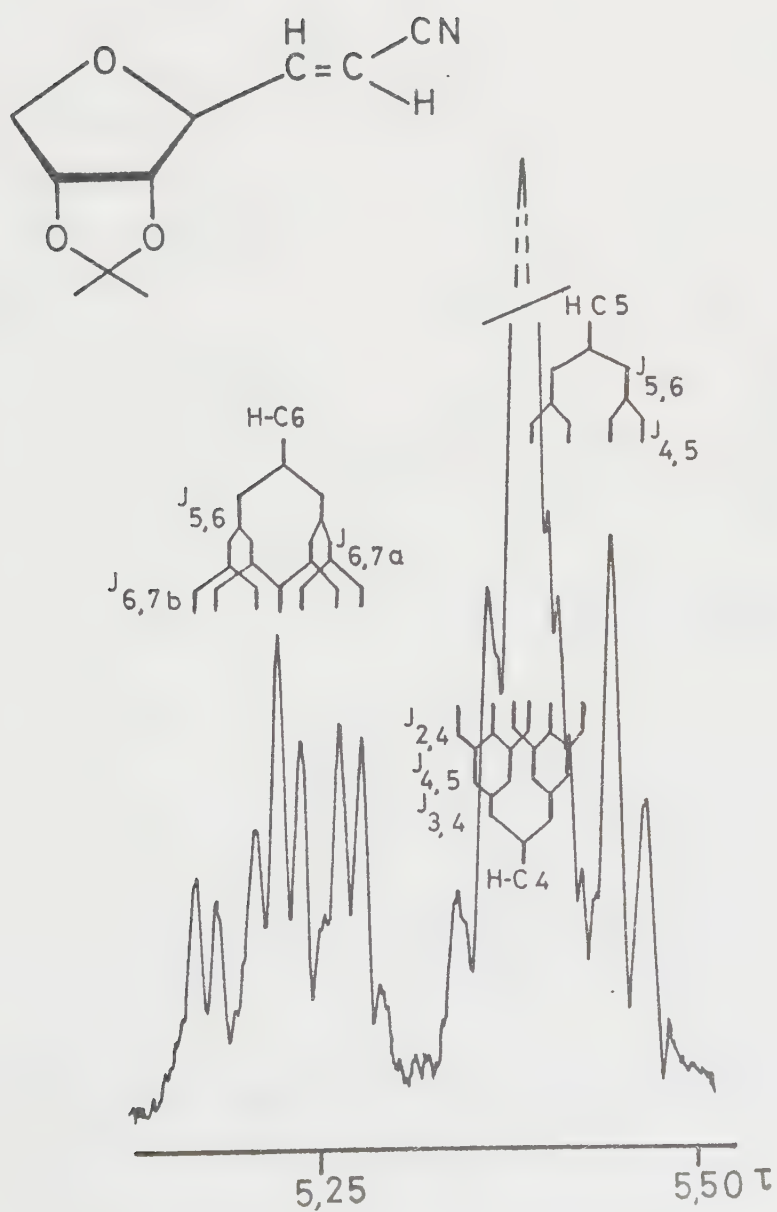


Fig. 12. Spectre de RMN. de (11) dans CDCl_3 (100 MHz, expansion à 250 Hz).



Les modèles de *Dreiding* nous révèlent que le groupe cyano ne peut exercer d'effet déblindant que dans l'isomère *cis*, en conformation A, sur H_b-C7 le proton *exo*, en conformation C sur le proton H-C4 ; ces effets sont en bon accord avec les déblindages observés (tableau 5, p. 83).

La constante de couplage oléfinique ($J_{2,3}$) pour divers sucres à insaturation terminale [243] [244] [217] [218] [141] [142] est élevée pour un alcène *trans* (de 12 à 16,5 Hz) et moindre pour une oléfine *cis* (de 6 à 11,5 Hz) (voir Tableau 5, p. 83).

L'ensemble de ces éléments nous donne la configuration *cis* (10) pour l'isomère migrant à 0,7 dans l'éther ($V_{RR}^{180} = 0,55$), la configuration *trans* (11) pour l'alcène migrant à 0,9 ($V_{RR}^{180} = 0,65$). Dans l'oléfine *cis* (10) (voir Fig. 9 et 10, p. 84-85) nous avons le schéma familier des protons de l'enveloppe ; H-C6 est un octuplet, étant couplé avec H-C5 et avec les deux protons géminaux H-C7. Un couplage à longue distance $J_{2,4}$ complique les signaux correspondant à H-C2 et H-C4. L'isomère *trans* (11) (Fig. 11 et 12, p. 86-87) possède aussi l'octuplet dû à H-C6, le couplage à longue distance $J_{2,4}$ et le système AB dédoublé des H-C7. H-C4 vient mêler ses huit pics au quadruplet de H-C5 alors que dans l'oléfine *cis* c'était l'octuplet de H-C6 qu'il brouillait.

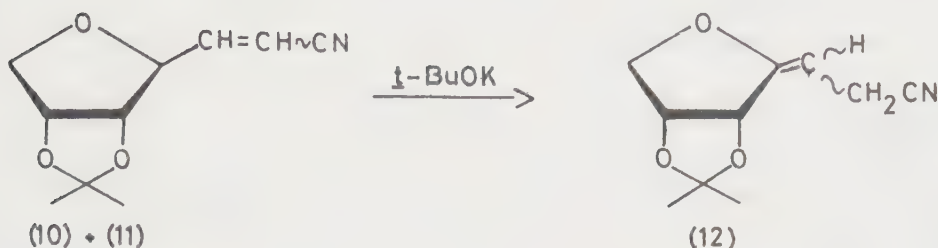
En IR., le $\nu_{C\equiv N}$ est net (4,49 μm pour *cis*, 4,46 μm pour *trans*) et le $\nu_{C=C}$ bien visible (6,16 μm pour *cis*, 6,10 μm pour *trans*).

Les SM. des deux alcènes ne se distinguent guère que par de petites différences dans l'intensité des pics.

I.4.8.- Prototropie allylique des alcènes cyanovinyliques.

Les oléfines cyanovinyliques (10) + (11) donnent lieu en solution en

présence de $t\text{-BuOK}$ à une prototropie allylique baso-catalysée aboutissant à (12), produit à double liaison juxtacyclique :

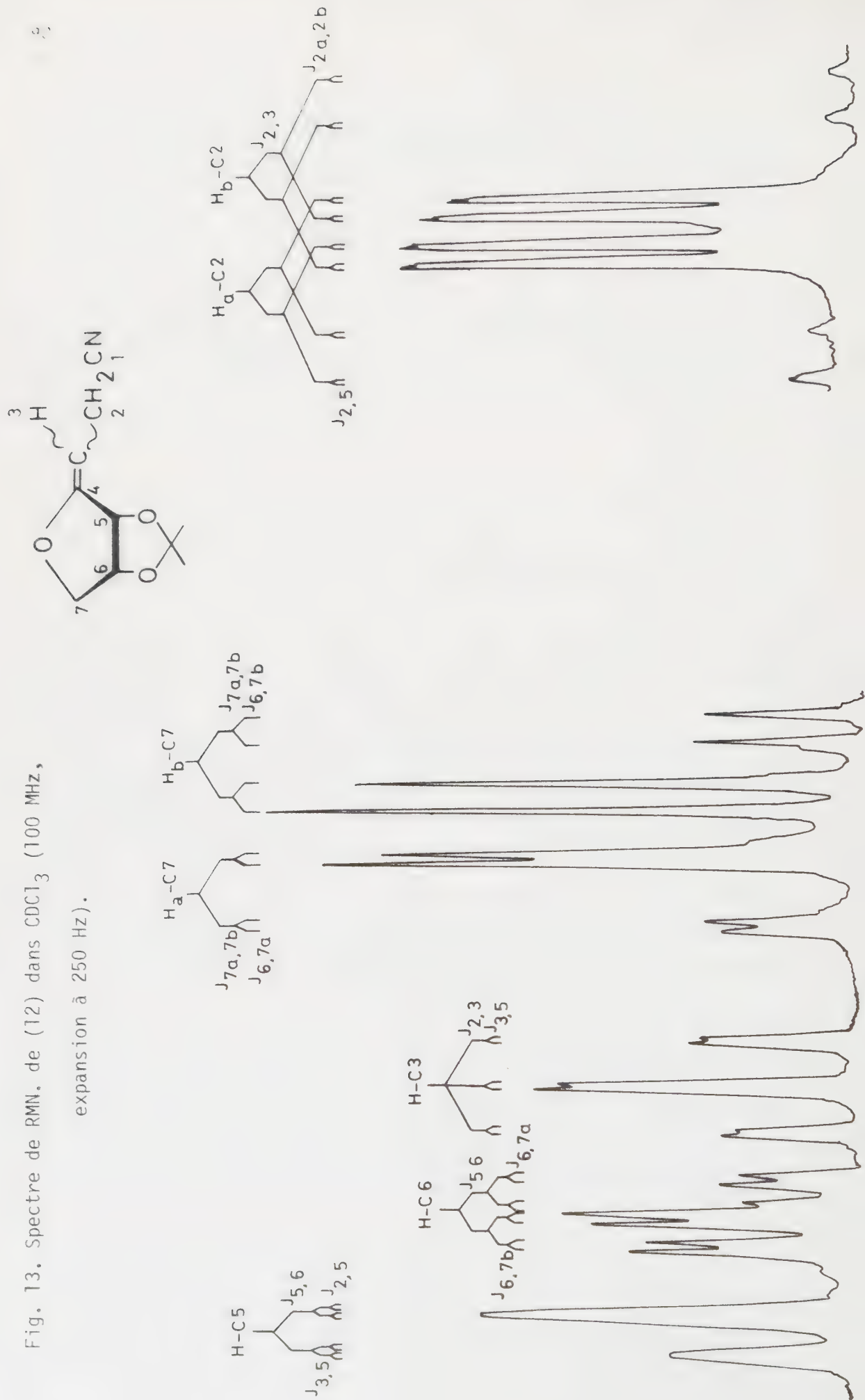


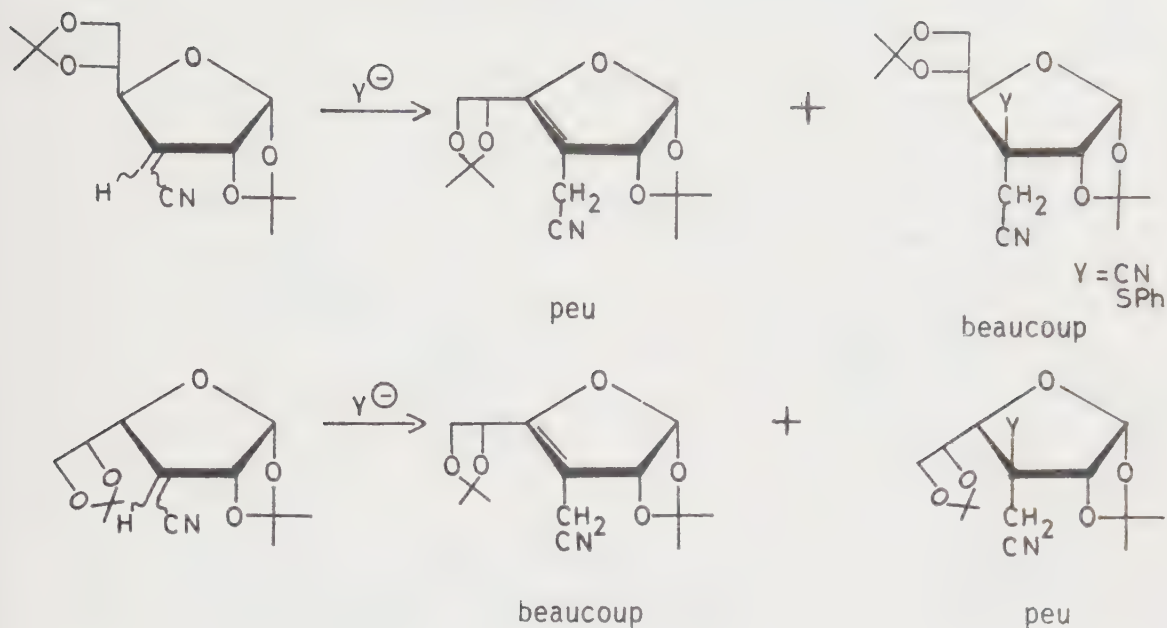
La structure de (12) a été élucidée par SM., IR. et surtout RMN.

Le SM. (M^+ à 195, $M^+ - \text{Me}^\bullet$ à 180, pic de base à 43 comme les alcènes et plusieurs pics communs avec eux) indique qu'il s'agit d'un isomère des oléfines (10) et (11). Par IR. nous détectons un $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ à $5,89\ \mu\text{m}$. Le spectre de RMN., assez complexe, présente deux systèmes AB dédoublés, l'un pour les protons géminaux H-C7, l'autre pour les protons géminaux H-C2 qui sont aussi couplés avec H-C3 et H-C5. Le proton oléfinique H-C3, très blindé par effet mésomère électrodonneur de l'oxygène furannique, apparaît comme un sextuplet par couplage à longue distance avec H-C5. L'interprétation du spectre a été vérifiée par calcul grâce aux programmes NMREN et NMRIT [245]. Malheureusement, la configuration au niveau de C3 n'a pas pu être établie (voir figure 13).

Tronchet et Bourgeois [231] [232] [150] avaient déjà mis en évidence une prototropie allylique baso-catalysée qui conduisait à des isomères à double liaison intracyclique lors de l'action de nucléophiles sur des alcènes cyanovinylidéniques :

Fig. 13. Spectre de RMN. de (12) dans CDCl_3 (100 MHz, expansion à 250 Hz).





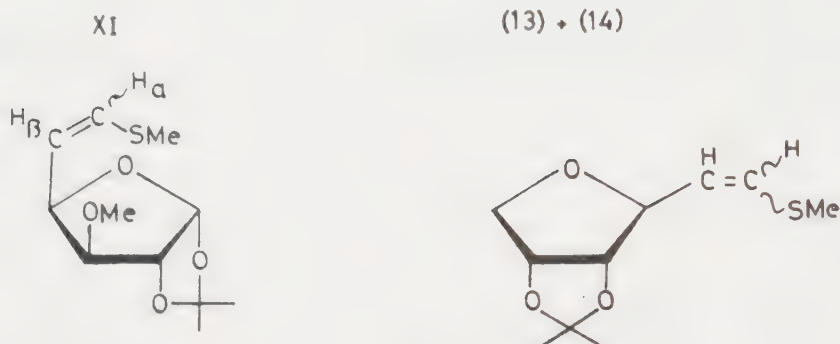
I.4.9.- Synthèses de l'anhydro-3,6-O-isopropylidène-4,5-méthylthio-1-D-ribo-hexène-1-tétrol-3,4,5,6 *cis* (13) et *trans* (14).

A partir du sel de phosphonium correspondant [246], l'ylide moyennement stabilisé méthylthiométhylènetriphénylphosphorane s'obtient *ex tempore* par action d'une solution de dimsylate de sodium ($\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Na}$) obtenu par arrachement d'un proton au DMSO au moyen de NaH. Ylide et aldéhyde (4) fournissent le mélange des alcènes dont le rapport *cis/trans* est estimé par RMN. (*vide infra*).

La faible différence entre les R_f des oléfines en CCM. et la fragilité de ces composés rend leur caractérisation un peu délicate.

Comme dans le cas de nos alcènes cyanovinyls, le couplage oléfinique élevé (15,0 Hz) correspond à l'isomère *trans* (14) et le petit (9,5 Hz) à l'isomère *cis* (13). D'autre part, H-C1 *cis* (H_α) est plus blindé que H-C1 *trans*, H-C2 *cis* (H_β) plus déblindé que H-C2 *trans*. Dans des alcènes comme

XI, l'effet est le même quoique plus puissant pour H_α et médiocre pour H_β (Tableau 6) :

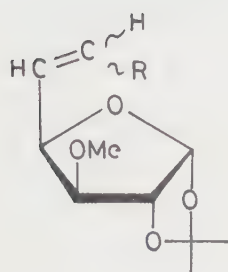


Produit	Proton	τ_{cis}	τ_{trans}	$\tau_{cis} - \tau_{trans}$
(13) + (14)	α	3,84	3,64	0,20
	β	4,55	4,75	-0,20
XI	α	3,79	3,39	0,40
	β	4,32	4,39	-0,07

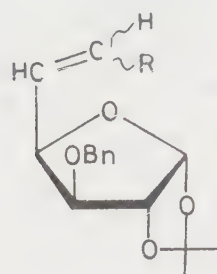
Tableau 6

Le rapport *cis/trans* de (13) et (14), estimé à 55/45, était attendu puisque nous avons utilisé un ylides moyennement stabilisé dont la stéréosélectivité est intermédiaire entre celle d'un ylides stabilisé favorisant les alcènes *trans* et celle d'un ylides non stabilisé favorisant les oléfines *cis*. Cette interprétation, cependant, est un peu rudimentaire. Comme nous l'avons déjà signalé à propos de nos alcènes cyanovinyls (10) + (11), le substrat carbonylé compte au moins autant que la nature de l'ylides utilisé dans la stéréochimie de la réaction, en chimie des sucres en tout cas. Dans le tableau 7, nous rapportons le rapport *cis/trans* des alcènes obtenus par action d'ylides moyennement stabilisés ($R = SMe, Ph$) ou stabilisés ($R = CN$) sur

des dérivés de ω -aldéhydo-dialdoses [141] [142] :



XI



XII

Produit	R	Rapport <i>cis/trans</i>	
XII	SMe	89/11	
XI	SMe	68/32	
(13) + (14)	SMe	55/45	
XII	Ph	>95/5	
XII	CN	>95/5	} sans catalyse
(10) + (11)	CN	33,5/66,5	
(10) + (11)	CN	14/86	} avec catalyse

Tableau 7

Un grand encombrement de la face *exo* du cycle furannique (cas de XI et surtout de XII) correspond à une forte augmentation de l'isomère *cis*, même dans le cas où l'ylide est stabilisé.

Les SM. des deux alcènes méthylthiovinyles (13) + (14) présentent le même pic de base à 87. Les autres signaux sont en général communs ; il existe parfois une différence assez nette dans l'intensité des pics

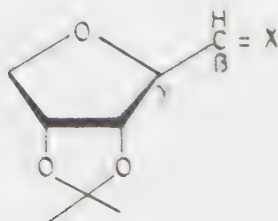
à 148 pour $M^+ - SMe^+$, à 201 pour $M^+ - Me^+$.

1.5.- ETUDE DE L'EQUILIBRE CONFORMATIONNEL AU NIVEAU DE LA LIAISON C-C

σ SP^2-SP^3 .

1.5.1.- Généralités.

Pour étudier la conformation au niveau de la liaison $C_\beta-C_\gamma$, la RMN. est une méthode de choix qui, en raison de sa simplicité, a supplanté la spectroscopie IR. et Raman ; les spectroscopies de diffraction électronique et de micro-ondes gardent cependant leur utilité bien qu'elles s'adressent à des molécules en phase gazeuse. Cette étude portera sur les huit produits déjà décrits dans ce premier chapitre, en tenant spécialement compte des constantes de couplage vicinales ($J_{\beta,\gamma}$) et allyliques ($J_{\alpha,\gamma}$), valeurs répertoriées dans le tableau 8, page suivante ; ces dérivés diffèrent par le reste X attaché sur le carbone C_β de la formule ci-dessous :



X	Produit	$J_{\alpha,\beta}$	$J_{\beta,\gamma}$	$J_{\alpha,\gamma}$
O	(4)	-	0	-
NNH Ar <i>syn</i>	(7)	-	4,0	-
NOH <i>syn</i>	(8)	-	4,0	-
NOH <i>anti</i>	(9)	-	4,5	-
C _{α} HCN <i>cis</i>	(10)	11,5	7,0	1,7
C _{α} HCN <i>trans</i>	(11)	16,5	3,5	2,1
C _{α} HSMe <i>cis</i>	(13)	9,5	6,6	1,6
C _{α} HSMe <i>trans</i>	(14)	15,0	5,0	≈ 1

Tableau 8

L'intérêt de cette analyse conformationnelle n'est pas seulement académique. En effet, les deux faces diastéréotopiques d'une double liaison conduisent à deux diastéréoisomères dans les réactions d'addition ou de substitution électrophile S_E2' : cyclo-additions à partir d'alcènes, halogénéation d'oximes et d'hydrazones ... (voir chapitre II). Le sens et l'extension de l'induction asymétrique dépendront de l'énergie libre des divers états de transition (E.T.) possibles et de l'équilibre conformationnel des produits de départ. Si l'énergie d'activation n'est pas trop élevée par rapport aux barrières énergétiques entre conformères (< 5 kcal/mole), et si les E.T. sont "reactants like", les observations concernant l'équilibre conformationnel des produits de départ peuvent être étendues avec précaution aux E.T.. De plus, les rotamères d'une même molécule peuvent jouer un rôle distinct en pharmacologie par interaction avec des récepteurs différents.

Il existe six conformères possibles :

- trois dans lesquels un substituant du carbone sp^3 éclipse la

double liaison : ce sont les conformères éclipsés A, B, C du tableau 10, p. 100.

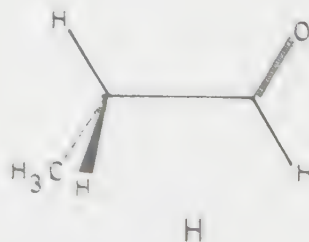
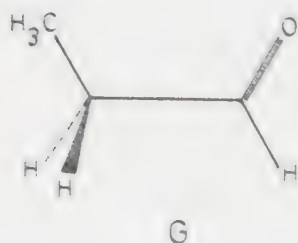
- trois dans lesquels deux des substituants du carbone sp^3 sont décalés par rapport à la double liaison : ce sont les conformères décalés D, E, F du même tableau 10.

Dans la très grande majorité des cas, les conformères éclipsés sont privilégiés [248-250]. Ces termes ne doivent cependant pas être pris au pied de la lettre : des conformères non "parfaitement" éclipsés ou décalés, mais différant des rotamères théoriques A-F par une rotation de quelques degrés, sont parfois rencontrés [250].

Karabatsos a passé en revue les problèmes complexes liés à la conformation des dérivés carbonyles (aldéhydes, cétones, esters ...), des alcènes, des composés imino (hydrazones, oximes) [250].

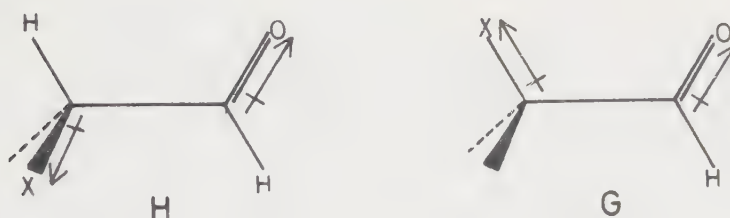
I.5.2.- Conformations de l'aldéhyde (4).

En règle générale, les aldéhydes préfèrent les conformations éclipsées et tout spécialement celle dans laquelle le gros substituant est éclipsé (G) ; le propionaldéhyde par exemple est 1000 cal/mole plus stable sous forme G que sous forme H [251] [252] :



La forme H sera favorisée par la présence d'un substituant encombrant (*t*-butyle) chez les aldéhydes monosubstitués, par l'absence d'un substituant méthyle chez les aldéhydes disubstitués ; sa contribution sera augmentée par la polarité du solvant [250] [253-256].

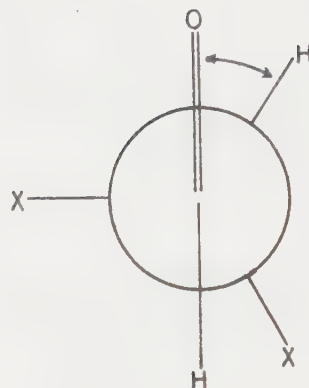
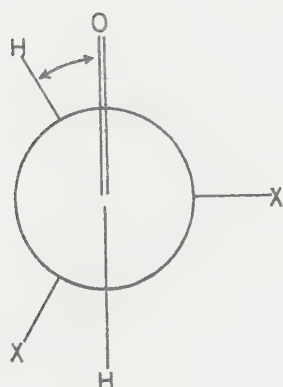
S'il y a un halogène ou un oxygène fixé sur le carbone sp^3 , la constante diélectrique ϵ du solvant joue un rôle primordial en augmentant le rotamère G plus polaire :



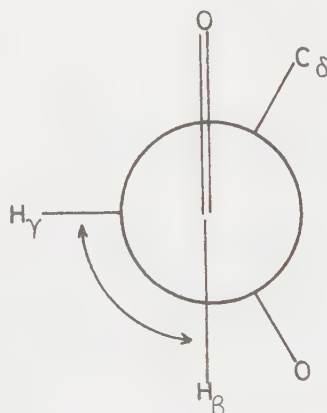
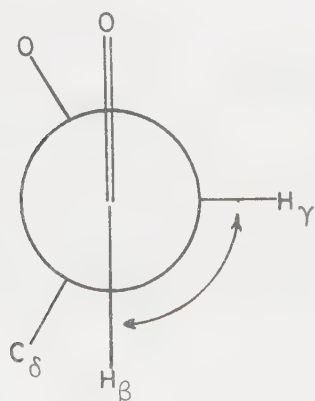
Solvant	ϵ	ΔH^0 en faveur de G en cal/mole	X
<i>trans</i> décaline	2	-300	} Cl [254]
DMF	37	-2100	
<i>trans</i> décaline	2	-400	} OMe [256]
DMF	37	-1500	

Tableau 9

Il arrive même que la conformation ne soit ni éclipsée, ni même décalée, par exemple avec le dichloro- et le dibromoacétaldéhyde : l'angle entre le carbonyle et le proton avoisine 30° [255] :



Notre aldéhyde (4) possède une constante de couplage $J_{\beta,\gamma}$ ($J_{1,2}$) nulle. Si la relation de *Karplus* est valide dans ce cas, il nous faut admettre un angle de 90° entre les protons H-C_β et H-C_γ et exclure le conformère dans lequel ces protons sont en disposition antiparallèle :



C'est d'ailleurs à la même conclusion qu'avaient abouti *Horton et Tronchet* [257] après étude de divers dialdosucres saturés pour lesquels la constante vicinale était soit nulle, soit minime.

I.5.3.- Conformations des alcènes cyanovinyliques (10) + (11) et méthylthio-vinyliques (13) + (14).

Dans le cas des alcènes, les formes éclipsées (A, B, C du tableau 10, p. 100) sont généralement les plus stables, B et C étant souvent favorisés [248-250]. Pour cette étude conformationnelle nous disposons des constantes de couplage vicinales $^3J_{\beta,\gamma}$, allyliques $^4J_{\alpha,\gamma}$ et, dans une moindre mesure de ν H-C $_{\gamma}$.

Constantes de couplage vicinales.

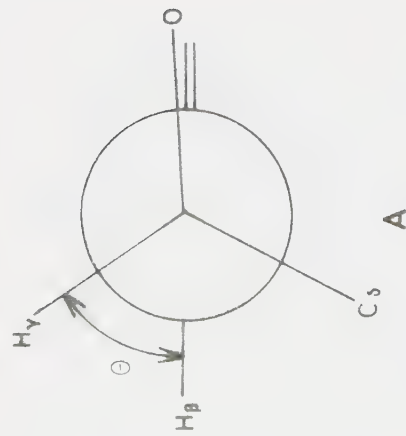
La détermination à basse température de $J_{\beta,\gamma\text{gauche}}$ et $J_{\beta,\gamma\text{anti}}$ nous faisant défaut, nous utiliserons les équations proposées par Garbisch [258] :

$$^3J \begin{cases} 6,6\cos^2 \theta + 2,6\sin^2 \theta & 0^\circ \leq \theta \leq 90^\circ \\ 11,6\cos^2 \theta + 2,6\sin^2 \theta & 90^\circ \leq \theta \leq 180^\circ \end{cases}$$

Ces équations tiennent compte de la composante σ et de la composante π liées à l'angle $\text{H}_\beta\text{C}_\beta\text{---}\text{H}_\gamma\text{C}_\gamma$. Aux environs de 90° la contribution σ est minimale et la contribution π maximale alors que c'est le cas inverse à 180° . Nous en calculons :

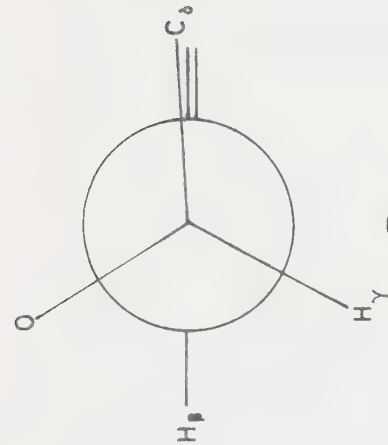
$$\begin{aligned} J_{\beta,\gamma\text{gauche}} &= 3,6 \text{ Hz} \\ J_{\beta,\gamma\text{anti}} &= 11,6 \text{ Hz.} \end{aligned}$$

Bothner-By [259] propose 3,7 et 11,5 Hz, valeurs en accord avec la constante expérimentale du propène où les trois conformères sont également représentés [260]. Pour nos calculs de population nous adoptons 3,5 et 11,5 Hz, Tronchet et Baehler ayant trouvé une meilleure corrélation pour $J_{\text{anti}} = 11,5 \text{ Hz}$ que pour $J_{\text{anti}} = 9,5 \text{ Hz}$ [243].



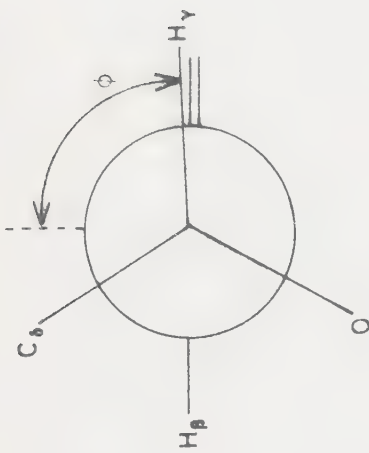
A

$$\begin{aligned} \Theta &= 60^\circ & J_{\beta,\gamma} &= 3,6 \text{ Hz} \\ \Phi &= 330^\circ & J_{\alpha,\gamma} & \left\{ \begin{array}{l} \text{cisoide} = -1,83 \text{ Hz} \\ \text{transoide} = -2,31 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{aligned}$$



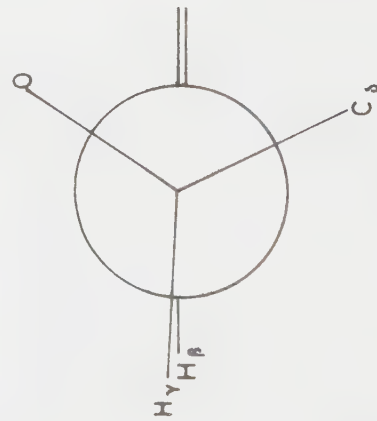
B

$$\begin{aligned} \Theta &= 60^\circ & J_{\beta,\gamma} &= 3,6 \text{ Hz} \\ \Phi &= 210^\circ & J_{\alpha,\gamma} & \left\{ \begin{array}{l} \text{cisoide} = -2,00 \text{ Hz} \\ \text{transoide} = -2,50 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{aligned}$$



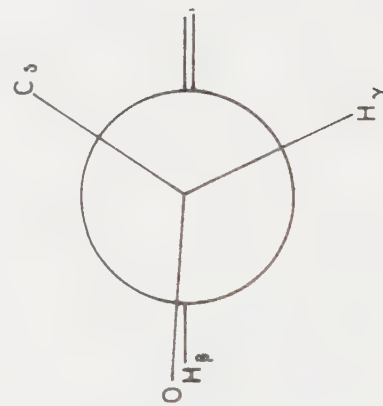
C

$$\begin{aligned} \Theta &= 180^\circ & J_{\beta,\gamma} &= 11,6 \text{ Hz} \\ \Phi &= 90^\circ & J_{\alpha,\gamma} & \left\{ \begin{array}{l} \text{cisoide} = +0,38 \text{ Hz} \\ \text{transoide} = +0,72 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{aligned}$$



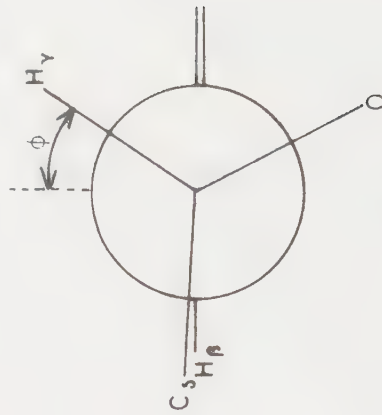
D

$$\begin{aligned} \Theta &= 0^\circ & J_{\beta,\gamma} &= 6,6 \text{ Hz} \\ \Phi &= 270^\circ & J_{\alpha,\gamma} & \left\{ \begin{array}{l} \text{cisoide} = +0,61 \text{ Hz} \\ \text{transoide} = +1,08 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{aligned}$$



E

$$\begin{aligned} \Theta &= 120^\circ & J_{\beta,\gamma} &= 4,85 \text{ Hz} \\ \Phi &= 150^\circ & J_{\alpha,\gamma} & \left\{ \begin{array}{l} \text{cisoide} = -2,32 \text{ Hz} \\ \text{transoide} = -2,66 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{aligned}$$



F

$$\begin{aligned} \Theta &= 120^\circ & J_{\beta,\gamma} &= 4,85 \text{ Hz} \\ \Phi &= 30^\circ & J_{\alpha,\gamma} & \left\{ \begin{array}{l} \text{cisoide} = -2,08 \text{ Hz} \\ \text{transoide} = -2,50 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{aligned}$$

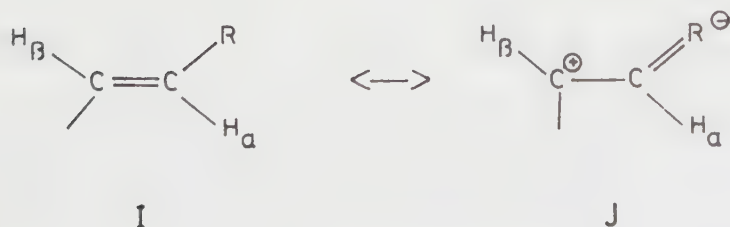
Dans le tableau 10, p. 100 nous avons relevé, pour chacun des six conformères, l'angle θ et la valeur théorique correspondante de sa constante de couplage vicinale $J_{\beta,\gamma}$ d'après les équations de Garbisch [258].

Chez les alcènes *trans*, le conformère B peut être exclu par suite de compression stérique entre $H-C_\alpha$ et $H-C_\delta$. Si les rotamères A et C étaient iso-énergétiques, $^3J_{\beta,\gamma}^{obs}$ devrait approcher des 7,5 Hz calculés d'après la classique formule (p = population de C, conformère antiparallèle) :

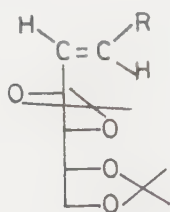
$$^3J_{\beta,\gamma}^{est} = 11,5 p + 3,5 (1-p)$$

$$^3J_{\beta,\gamma}^{est} = 7,5 \text{ Hz}$$

Cette valeur dépasse nettement celle de nos alcènes *trans* méthylthio ($J_{\beta,\gamma} = 5,0$ Hz) et cyano ($J_{\beta,\gamma} = 3,5$ Hz). Dans d'autres séries, les constantes expérimentales sont aussi inférieures et cela de manière d'autant plus accusée que l'effet M- du groupement fixé sur C_α est élevé [243]. Le déblindage du proton $H-C_\beta$ devrait permettre d'étayer cette hypothèse, l'anisotropie magnétique de R jouant un rôle négligeable à cette distance et l'induction un rôle mineur par rapport à la résonance. Dans ces conditions, plus l'effet M- est prononcé, plus la forme canonique J sera représentée et le déblindage prononcé :



Les substituants des divers alcènes *trans* dérivés du *D*-arabinose peuvent être ainsi classés par effet M- croissant, par $^3J_{\beta,\gamma}$ et $\tau-H_\beta$ décroissants :



M- : OMe << SMe < Ph << SO₂Me < CN

$^3J_{\beta,\gamma}$: 7,4 Hz > 6,5 Hz > 5,8 Hz > 3,4 Hz $\approx$ 3,9 Hz

$\tau-H_\beta$: 5,35 > 4,65 > 3,77 > 2,98 $\approx$ 3,14

L'ordre de liaison de l'alcène ne semble pas beaucoup altérer les constantes de couplage $^3J_{gauche}$ et $^3J_{anti}$ puisque les constantes expérimentales du propène (6,5 Hz) et du *trans*-butèn-2-al (6,9 Hz) sont proches [260]. L'augmentation du moment de dipôle au niveau du groupement vinyle n'est pas non plus en cause : la forme *gauche* serait défavorisée et $J_{\beta,\gamma}$ augmenté. D'ailleurs, si ces moments de dipôle intervenaient, Jotterand aurait constaté des divergences nettes dans les constantes de couplage de ses diverses alkylidène et arylidènehydrazones : $J_{\beta,\gamma}$ oscille seulement entre 5,4 et 5,8 Hz [158] [170]. La modification de la constante apparente $^3J_{\beta,\gamma}$ provient donc bien de l'augmentation de la forme *gauche* A, augmentation proportionnelle *grosso modo* à l'effet M- du substituant. Notre alcène cyanovinyle (11) par exemple n'existe que sous forme *gauche* A à l'exclusion de tout autre ; sa constante de 3,5 Hz est un argument supplémentaire pour exclure les rotamères décalés (voir tableau 10, p. 100, calculs théoriques de $^3J_{\beta,\gamma}$ pour D, E, F). Dans le tableau 11 nous avons porté la population p du conformère antiparallèle C pour chacun de nos quatre alcènes selon la formule :

$$^3J_{\beta,\gamma}^{\text{obs}} = p \cdot 11,5 + (1-p) \cdot 3,5$$

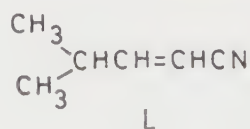
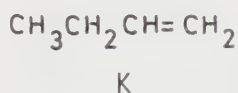
$$J_{\text{anti}} = 11,5 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{gauche}} = 3,5 \text{ Hz}$$

Produit	R	$ J_{\beta,\gamma}^{\text{exp}} $	$ J_{\alpha,\beta}^{\text{exp}} $	$ ^4J_{\alpha,\gamma}^{\text{exp}} $	$^4J_{\alpha,\gamma}^{\text{est}}$	p
(13)	SMe <i>cis</i>	6,6	9,5	1,6	-1,13	0,39
(14)	SMe <i>trans</i>	5,0	15,0	≈ 1	-1,41	0,19
(10)	CN <i>cis</i>	7,0	11,5	1,7	-0,98	0,44
(11)	CN <i>trans</i>	3,5	16,5	2,1	-1,83	0

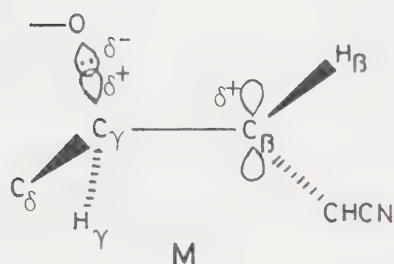
Tableau 11

Pourquoi cette influence spectaculaire de l'effet M- sur la conformation ? Il semble provenir d'une interaction spécifique attractive entre X et l'oxygène porté par le carbone C_γ puisque les dérivés K et L possèdent tous deux une constante élevée, de l'ordre de 7 Hz, compatible avec une équilibration isoénergétique des deux formes gauche A et B et du conformère antiparallèle C [170] :

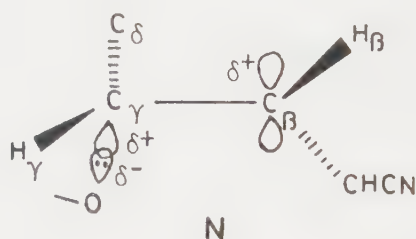


Tronchet et coll. ont prouvé dans une série de nitriles α - β -insaturés [261] que la présence de méthyle ou d'hydrogène sur le carbone allylique autorise un mélange assez homogène des trois conformères éclipsés ($J_{\beta,\gamma} \approx 6,5$). Si l'un des substituants est un alcoxy, la conformation dominante à 95% est celle dans laquelle le groupe alcoxy éclipse la double liaison ($J_{\beta,\gamma} = 3,8 \text{ Hz}$) : c'est donc bien un effet polaire attractif entre oxygène et X qui favorise le conformère gauche A dans les alcènes dérivés de sucres. R. Hoffmann [262], dans une communication personnelle, propose des effets polaires pour expliquer ce phénomène : la disposition

parallèle de la liaison σ C_Y-O polarisée et de l'orbitale p de C_β , appauvrie en électron par résonance, est défavorable (cas M) alors que la disposition N avec les deux orbitales qui se croisent est favorable :



défavorable $\rightarrow$ conformère
antiparallèle C



favorable $\rightarrow$ conformère gauche A

Nos deux alcènes *trans* cependant se distinguent de leurs analogues [243] par leurs constantes de couplage $^3J_{\beta,\gamma}$ nettement plus petites, donc par leur forte contribution gauche :

Produit	R	$^3J_{\beta,\gamma}$	$^3J_{\beta,\gamma}$ moyen des analogues [243]
(14)	-SMe	5,0	6,5
(11)	-CN	3,5	4,0

Tableau 12

L'utilisation de $DMSO-d_6$ amène une légère augmentation du couplage dans le dérivé (11) (de 3,5 à 4,0 Hz), un phénomène également observé mais plus important dans un dérivé cyanovinyle du *D*-arabinose bloqué [170]

La corrélation est moins claire dans le cas des dérivés 3-0-benzyl-*D*-xylo (SMe : 7,4 Hz, CN : 7,6 Hz) et dans nos alcènes (SMe : 6,6 Hz, CN : 7,0 Hz).

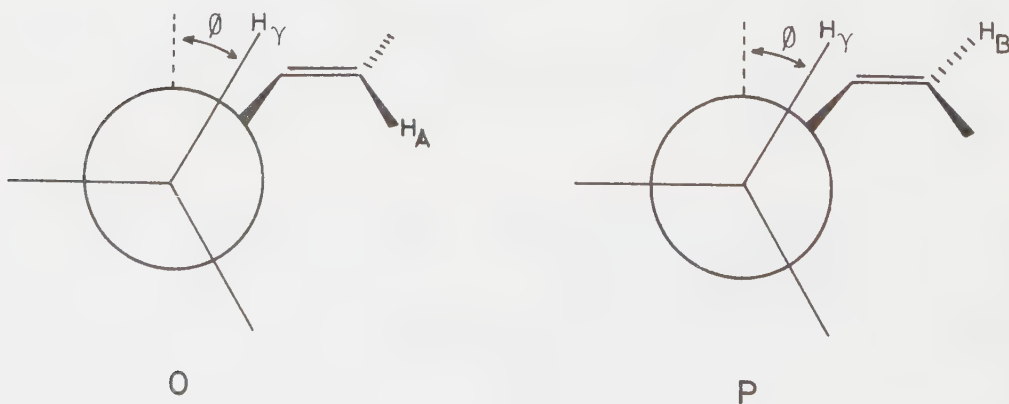
Constantes de couplage allyliques.

Les constantes de couplage allyliques $^4J_{\alpha,\gamma}$ vont nous permettre de vérifier le bien fondé de nos attributions conformationnelles. *Garbisch* [258] avait déjà proposé deux équations pour calculer la valeur théorique de cette constante pour chaque conformère. La relation graphique proposée par *Barfield* en 1968 [263] et considérablement améliorée par *Newsoroff et Sternhell* [264] est beaucoup plus commode.

Le proton $H-C_\gamma$ peut avoir :

- une relation cisoïde $J_{A,\gamma}$ avec H_A (schéma O) ; c'est le cas des isomères *trans*.
- une relation transoïde $J_{B,\gamma}$ avec H_B (schéma P) ; c'est le cas des isomères *cis*.

L'angle $\varnothing$ est défini par la rotation de H_γ par rapport à un axe perpendiculaire au plan de la double liaison :



A partir du diagramme de *Newsoroff et Sternhell* (*vide infra*) [264], nous avons pu calculer la constante allylique théorique $^4J_{\alpha,\gamma}^{\text{est}}$ de chaque conformère (voir tableau 10, p. 100 et ci-dessous).

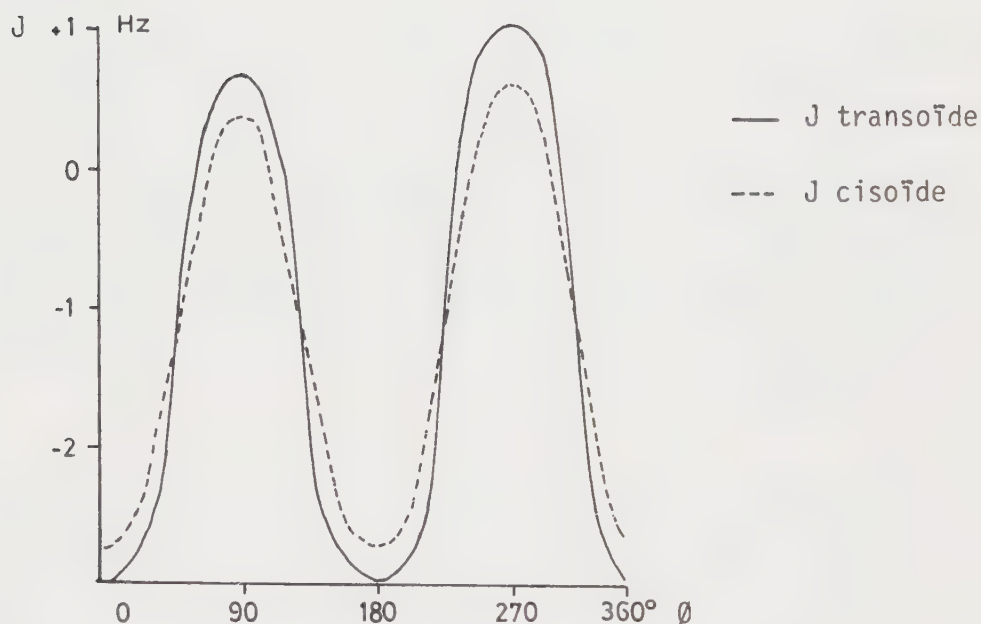


Diagramme de *Newsoroff et Sternhell* [264]

Nous obtenons donc pour le conformère :

$$\begin{array}{l} \text{C} \\ \phi \quad 90^\circ \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{relation transoïde : } +0,72 \text{ Hz} \\ \text{relation cisoïde : } +0,38 \text{ Hz} \end{array} \right.$$

$$\begin{array}{l} \text{A} \\ \phi \quad 330^\circ \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{relation transoïde : } -2,31 \text{ Hz} \\ \text{relation cisoïde : } -1,83 \text{ Hz} \end{array} \right.$$

En introduisant dans la formule habituelle les diverses valeurs de

population p précédemment calculées grâce aux constantes de couplage vicinales nous déduisons la constante allylique théorique $^4J_{\alpha,\gamma}^{\text{est}}$ du mélange conformationnel :

$$\text{alcènes } cis \quad ^4J_{\alpha,\gamma}^{\text{est}} = 0,72 p - 2,31 (1-p)$$

$$\text{alcènes } trans \quad ^4J_{\alpha,\gamma}^{\text{est}} = 0,38 p - 1,83 (1-p)$$

Les résultats, répertoriés dans le tableau 11, p.103, fournissent une corrélation correcte entre valeurs théoriques et valeurs expérimentales, seule la valeur calculée pour le composé (10) (*cis* CN) s'écartant notablement de la valeur expérimentale. A noter que les alcènes cyano, soit dans les séries analogues [243], soit dans la série *ribo* (10) et (11), ont une valeur théorique inférieure à la valeur expérimentale ce qui implique une légère influence de la nature de X sur les constantes allyliques et/ou vicinales.

Il existe une autre méthode pour contrôler la population antiparallèle p , le déplacement chimique du proton $H-C_\gamma$. Les alcènes *cis* en conformation C sont sensibles à l'anisotropie magnétique de X du fait de la proximité stérique ; en conformation gauche A, cette anisotropie est sensiblement comparable à celle qui s'exerce sur les rotamères *trans* d'où l'approximation :

$$v_{A\text{ cis}} \approx v_{trans}^{\text{obs}}$$

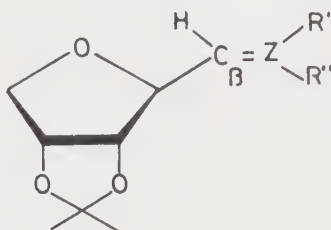
De la formule suivante, nous pouvons calculer v_C :

$$\begin{array}{rcl} v^{\text{obs}} & = & p \cdot v_C + (1-p)v_A \\ v_{C\text{ cis}} & = & 4,86 \\ - v_{A\text{ cis}} & = & 5,38 \\ \hline \Delta v^{\text{est}} & = & -0,52 \end{array} \quad \begin{array}{rcl} v_{cis}^{\text{obs}} & = & 5,14 \\ - v_{trans}^{\text{obs}} & = & 5,38 \\ \hline \Delta v^{\text{obs}} & = & -0,24 \end{array}$$

La proportion entre $\Delta\nu^{\text{est}}$ et $\Delta\nu^{\text{obs}}$ est en accord avec une population p d'environ 0,5.

I.5.4.- Conformations de l'hydrazone *syn* (7) et des oximes *syn* (8) et *anti* (9).

En l'absence de toute constante de couplage allylique, déterminer l'équilibre conformationnel des hydrazones et des oximes au niveau $C_\beta-C_\gamma$ est délicat. D'après Karabatsos, les hydrazones *syn* [167] [250] [265] et les oximes *syn* [250] [266] préfèrent comme les alcènes les formes éclipsées ; à leur différence, le rotamère antiparallèle C est, dans la règle, prépondérant. Nous pouvons essayer d'étendre les conclusions obtenues pour les alcènes *trans* à nos dérivés *syn* puisque ces deux types de composés ont la configuration E^* selon les règles de l'IUPAC [267] :

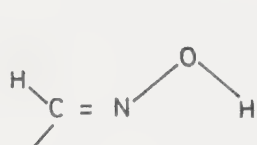


Z	R'	R''	Produit	$J_{\beta,\gamma}$	p
C	CN	H	(11)	3,5	0
C	SMe	H	(14)	5,0	0,19
N	NH Ar		(7)	4,0	0,14
N	OH		(8)	4,0	0,15

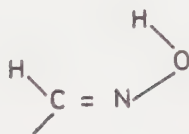
Tableau 13

* E pour entgegen (= opposé).

Avant d'utiliser des modèles de *Dreiding* pour notre oxime, il convient de déterminer si le groupement OH est *s-cis* ou *s-trans* par rapport à la liaison N-O :



syn
s-trans



syn
s-cis

Exner a pu faire des attributions de configuration *syn* ou *anti*, *s-trans* ou *s-cis*, en utilisant les moments de dipôle calculés pour chacun des quatre isomères possibles et le moment de dipôle mesuré [268] [269]. A l'exception des chlorures d'oximes qui sont *anti s-cis*, les autres dérivés étudiés (acides hydroxamiques, oximes substituées $R-C \begin{smallmatrix} X \\ \diagup \\ N-OH \end{smallmatrix}$ avec $X=OR'$, NR'_2 , NH_2 ...) sont généralement *s-trans*.

L'oxime *syn s-trans* (8) comme l'hydrazone (7) semblent improbables sous conformation B par gêne stérique. La population *p* est calculée d'après la formule classique avec les valeurs proposées par *Karabatsos* :

$$\left. \begin{array}{l} J_{gauche} = 3,0 \text{ Hz} \\ J_{anti} = 10,0 \text{ Hz} \end{array} \right\} \text{ pour les hydrazones [167].}$$

$$\left. \begin{array}{l} J_{gauche} = 2,4 \text{ Hz} \\ J_{anti} = 13,0 \text{ Hz} \end{array} \right\} \text{ pour les oximes [179].}$$

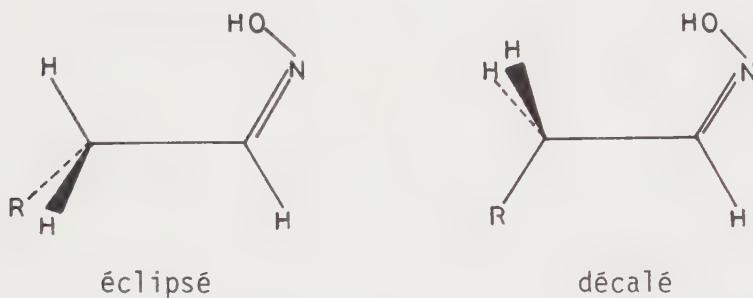
Ces valeurs figurent dans le tableau 13, p. 109 et sont étonnamment proches de l'alcène méthylthiovinyle ; la constante $J_{\beta,\gamma}$ augmente, comme nous l'avons déjà proposé pour les alcènes, au fur et à mesure que diminue l'effet M- du substituant, de façon plus modique que dans les autres dérivés étudiés [243] :



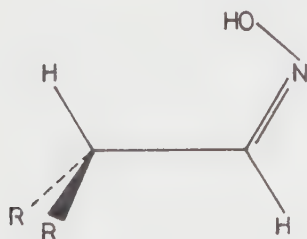
$$3,5 \text{ Hz} > 4,0 \text{ Hz} = 4,0 \text{ Hz} > 5,0 \text{ Hz}$$

La population des oximes *syn* synthétisées au Laboratoire oscille entre 0,34 et 0,48 de conformère antiparallèle [180] [181] ; la population des hydrazones *syn*, entre 0,35 et 0,51 [170] [158]. Il existe donc dans le cas de notre sucre anhydro-ribose un facteur favorisant le conformère gauche A. Les schémas proposés pour les alcènes *trans* concernant les effets polaires et électroniques éventuellement impliqués, doivent être valables dans le cas de notre hydrazone et de notre oxime *syn* (voir p. 104 et 105).

Quant à l'oxime *anti* (9), le problème est assez délicat Karabatsos [266] [167] [250] propose pour les composés α -monosubstitués un équilibre entre les formes éclipsée (hydrogène-double liaison) et décalée suivantes :



Pour les dérivés α -disubstitués, il propose un conformère largement majoritaire avec l'hydrogène éclipsé :



Le conformère éclipsé B est interdit stériquement pour notre oxime (9) mais aucun des rotamères décalés D, E et F ne le sont (voir Tableau 10, p. 100). Toutefois nous ne pouvons pas utiliser les valeurs calculées pour chaque conformère d'alcènes d'après les équations de *Garbisch* [258] (voir p. 99) puisque J_{gauche} et J_{anti} sont différents pour les oléfines et les oximes. Nous avons tenté de trouver par tâtonnements les facteurs adaptés aux oximes :

$$^3J = X \cos^2 \theta + Y \sin^2 \theta \quad 0 \leq \theta \leq 90^\circ$$

$$\text{ce qui donne pour } \begin{cases} J_{gauche} = 2,6 \text{ Hz} \\ \theta = 60^\circ \end{cases} \quad \begin{cases} 2,6 = 0,25x + 0,75y \\ 10,4 = x + 3y \end{cases}$$

Avec des valeurs de $X = 5$ et $Y = 1,8$ nous obtenons deux constantes ^3J qui encadrent étroitement 2,6 Hz en utilisant des angles de 61 et 59°.

Pour les angles supérieurs à 90°, Z est forcément égal à J_{anti} soit à 13 ce qui nous donne :

$$^3J = Z \cdot \cos^2 \theta + Y \sin^2 \theta \quad 90 \leq \theta \leq 180^\circ$$

$$^3J = 13 \cdot \cos^2 \theta + 1,8 \sin^2 \theta$$

Dans le tableau 14 se trouvent les constantes calculées au moyen des équations de *Garbisch* modifiées :

θ	Conformère	$J_{\beta,\gamma}$	
60°	A (B)	2,6 Hz	} éclipsés
180°	C	13,0 Hz	
0°	D	5,0 Hz	} décalés
120°	E F	3,7 Hz	

Tableau 14

La constante de couplage observée $J_{\beta,\gamma}$ est assez faible (4,5 Hz). Les formes décalées E et F sont assez fortement représentées puisque le proton $H-C_{\gamma}$ ($H-C2$) est déblindé de 0,5 ppm par rapport à l'oxime *syn* ; seuls les conformères C, E et F peuvent être responsables de ce déblindage, et seulement en configuration *anti* si l'anisotropie magnétique provient effectivement des doublets libres de l'oxygène [167] (voir p. 60). D'autre part, la contribution du rotamère C antiparallèle est faible au vu de la petite constante $J_{\beta,\gamma}^{obs}$. Nous aurions donc un mélange de A, E et F avec une certaine quantité de C et D. Les oximes *anti* de *Tronchet et Le-Hong* [180] [181] se partagent généralement entre les formes C, E et F, avec prédominance de E et F [180] [181] ; la forme D est déstabilisée par une interaction ressemblant à l'effet "oreille de lapin" proposé par *ElieI* [270] : il s'agit d'une répulsion entre les paires d'électrons non liantes de l'oxygène NOH et celles des deux oxygènes à proximité [180] [181]. Il n'y a pas d'effet "oreille de lapin" possible avec notre oxime.

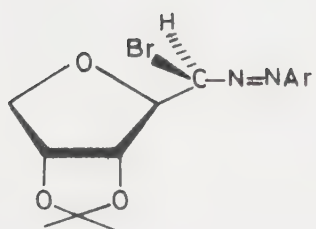
I.5.5.- Conclusions.

L'aldéhyde (4) n'est représenté ni par des formes éclipsées, ni par des formes décalées, mais semble-t-il par deux conformères hybrides dans lesquels l'angle dièdre $H-C\beta \wedge C\gamma-H$ ($H-C1 \wedge C2-H$) est voisin de 90° .

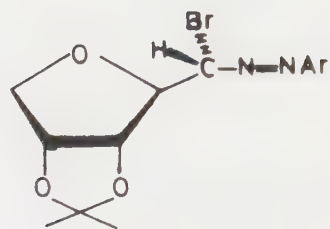
Le rotamère gauche A - avec l'oxygène du cycle éclipsé par la double liaison - est largement prépondérant dans les composés E (alcènes *trans*, oxime et hydrazone *syn*) ; il serait favorisé par des effets polaires et électroniques. Est aussi présente une petite quantité de C, le conformère antiparallèle éclipsé.

Dans les alcènes *cis* le rotamère gauche A est légèrement plus important que C alors que l'oxime *anti* (9) est un mélange complexe de formes éclipsées A et C et de formes décalées D, E et F avec prépondérance de E et F.

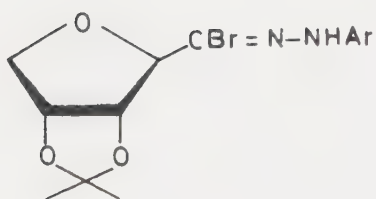
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II



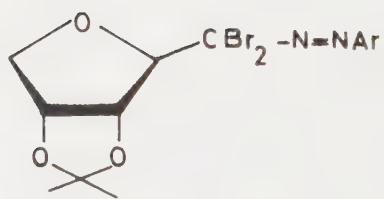
(15)
(R)



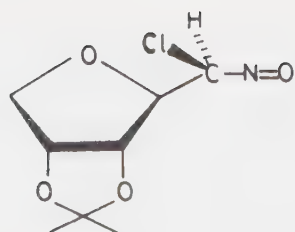
(16)
(S)



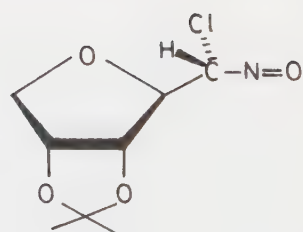
(17)



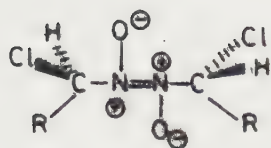
(18)



(19)
(R)

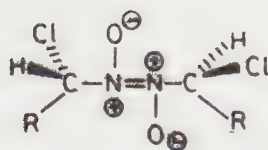


(20)
(S)



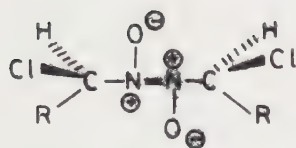
(21)

(RR)



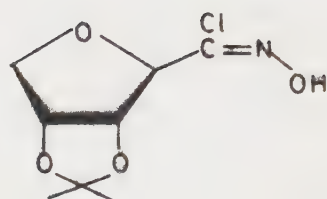
(22)

(SS)

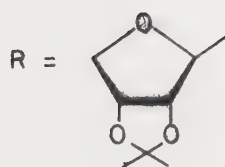


(23)

(RS)



(24)



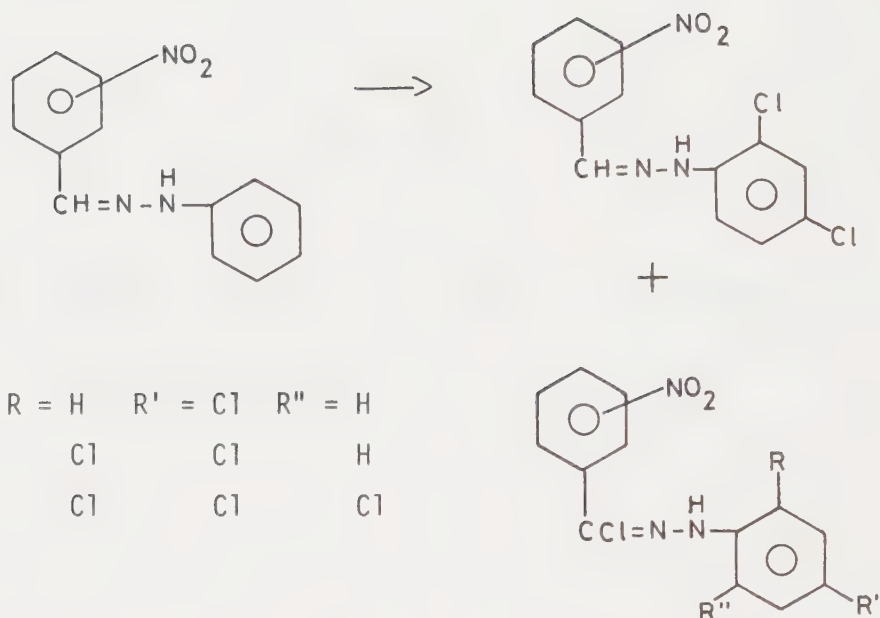
CHAPITRE II

HALOGENATION DE L'HYDRAZONE (7) ET DES OXIMES (8) + (9)

ETUDE DE LEURS INTERMEDIAIRES DE REACTION.

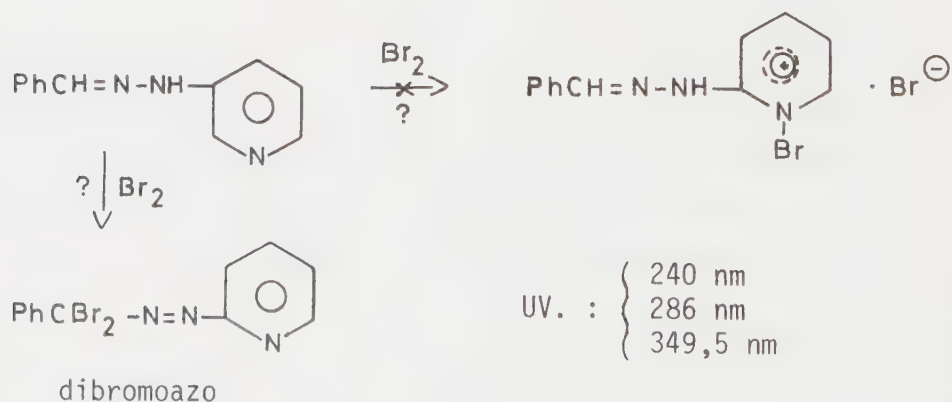
II.1.1.- Généralités sur l'halogénéation des hydrazones.

C'est en 1916 que *Ciusa et Vecchiotti* réussissent la synthèse des premiers bromures d'hydrazonoyle par action de brome en milieu acétique sur les phénylhydrazones du *p*- et du *m*-nitrobenzaldéhyde [271] ; quelques années plus tard, l'utilisation de chlore sur les mêmes substrats en solution chloroformique fournit un mélange de produits di-, tri- et même tétrahalogénés : le chlore se fixe sur le carbone α et sur le noyau aromatique lié à l'azote [272] :



L'halogénéation est plus aisée sur le carbone méthine si le groupement nitro est situé en *para*, d'où une première proposition de mécanisme [272] [273] : le chlore se substituerait à l'hydrogène de l'azote amino avant de migrer sur le carbone méthine.

Des substrats plus variés vont être utilisés : tétrazolylhydrazones pour la bromation [274] [275], carbethoxyhydrazones pour la chloration [276]. A signaler une tentative de *Gibson* qui isole un dérivé dibromé, un bromure de N- bromopyridinium pense-t-il [277] :



A la lumière des résultats obtenus au Laboratoire [278] avec cinq substrats glycosidiques différents - dont notre hydrazone (7) (voir II.3.2.-) - nous pensons qu'il pourrait s'agir d'un dérivé dibromo-azo ; ces dérivés possèdent une absorption caractéristique vers 288 nm et se forment préférentiellement aux bromures d'hydrazonoyle en milieu tamponné, avec deux équivalents de brome à une température voisine de 35°C. Gibson opère avec un équivalent de brome dont l'adjonction provoque un échauffement spontané et sans tampon, à l'exception peut-être du produit lui-même en raison de son noyau pyridinium.

Les halogénures d'hydrazonoyle sont de précieux intermédiaires de synthèse permettant, entre autres, d'élaborer des pyrazoles par cycloaddition, par substitution suivie de cyclisation interne, par action d'organo-magnésiens acétyléniques (voir chapitre III.-).

II.1.2.- Etude cinétique de la bromation des hydrazones.

Scott et Hegarty se sont attachés, depuis 1965, à élucider le mécanisme de la bromation des hydrazones en faisant des études cinétiques très poussées [279-284].

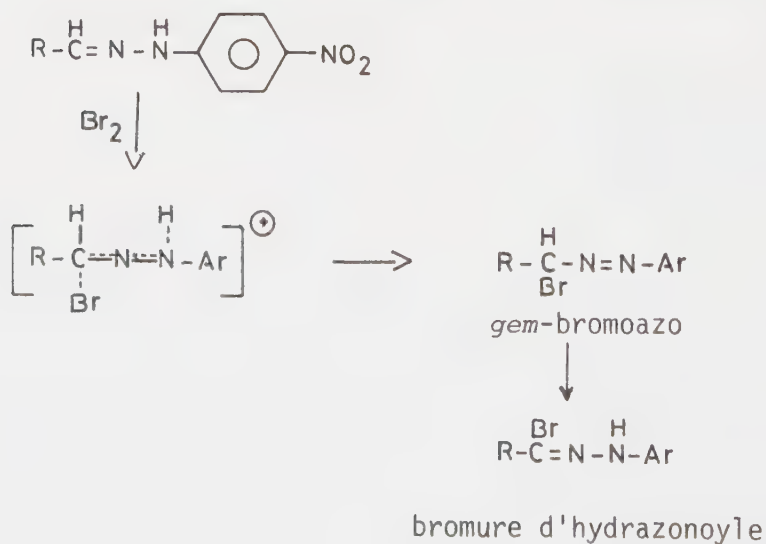
Théoriquement il existe trois sites possibles, dans une arylhydrazone d'aldéhyde, pour une attaque électrophile [281] :

- 1.- sur le carbone méthine.
- 2.- sur l'azote amino.
- 3.- sur le noyau aryle.

Dans la règle l'halogénéation s'effectue selon 1.- et mène au bromure d'hydrazonoyle. Si le cycle aromatique n'est pas désactivé, par un groupement nitro en *para* par exemple, le cas 3.- est aussi possible.

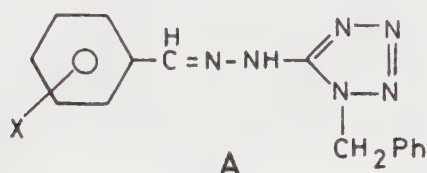
Scott et Hegarty ont utilisé une méthode ampérométrique, mesurant dans un système acide acétique 70% le courant diffusé qui est proportionnel au brome dissous (force ionique maintenue à 0,2 M avec du KNO_3). L'hydrazone étudiée est toujours en excès d'environ vingt fois (conditions de pseudo premier ordre). Des expériences avec des quantités variables de bromure ont prouvé que l'espèce bromante est Br_2 et que Br_3^- n'entre pas vraiment en considération [281]. Utilisant une hydrazone deutériée $\text{ArCD}=\text{N}-\text{NH}-\text{Ar}'$, *Scott et Hegarty* trouvent un rapport des constantes de vitesse $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ de 0,97 ce qui prouve qu'il n'y a ni rupture, ni allongement de la liaison C-H pendant l'état de transition [281].

Les hydrazones mono-substituées sur l'azote amino et dépourvues de groupe nitro en *ortho* suivent une cinétique globale de deuxième ordre, de premier ordre pour le brome et de premier ordre pour l'hydrazone [279-281]. Cette réaction est peu sensible aux facteurs stériques (corrélations de *Hammett*) et l'étape déterminante de vitesse est la formation d'un intermédiaire bromé. A partir de ces résultats *Scott et Hegarty* proposent un mécanisme $\text{S}_{\text{E}}2'$, impliquant la fixation d'un cation Br^+ sur le carbone méthine et l'élimination concertée du proton fixé sur l'azote avec formation d'un dérivé *gem*-bromoazo ; un réarrangement prototropique le ferait évoluer en bromure d'hydrazonoyle [283] :

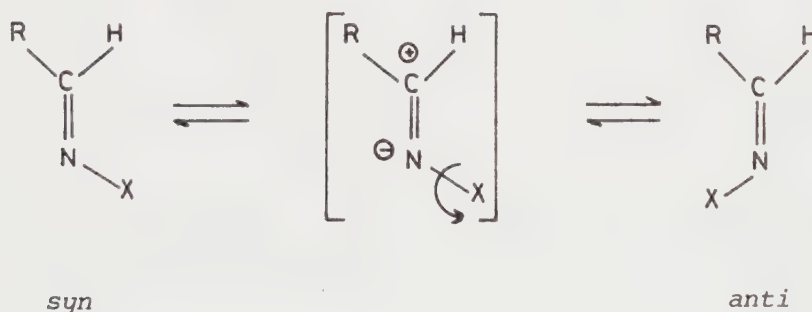


Avant les travaux du Laboratoire [125] [285] qui ont permis l'isolement de ces intermédiaires *gem*-bromo-azo aucun élément autre que cinétique ne cautionnait ce mécanisme.

Les phénylhydrazones pourvues d'un groupement nitro en *ortho* ou disubstituées sur l'azote amino [282] [283], les hydrazones hétérocycliques du type A [284] suivent des cinétiques de premier ordre, étant d'ordre zéro pour le brome.



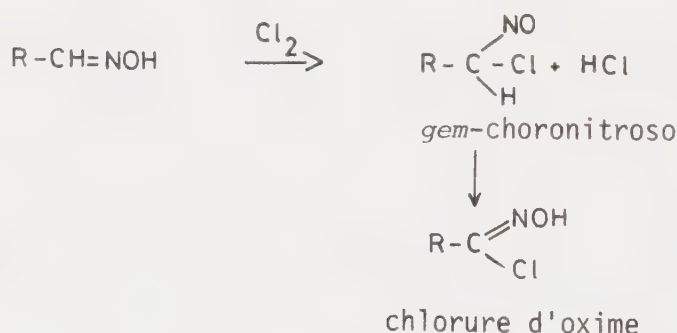
Ces hydrazones sont sensibles aux facteurs stériques ($\delta \approx +0,5$ dans l'équation de *Taft*) et l'étape déterminante de vitesse est une isomérisation *syn* $\rightarrow$ *anti* probablement par rotation [282-284] :



L'isomère *anti*, beaucoup plus accessible, est alors rapidement attaqué par le brome au niveau du carbone méthine qui perd son proton : c'est un mécanisme S_E2 [283] [284].

II.2.- GENERALITES SUR L'HALOGENATION DES OXIMES.

La première chloration d'oxime aliphatique remonte à près d'un siècle : c'est l'œuvre de *Möhlau et Hoffmann* qui déjà signalent une coloration bleue en cours de réaction [286]. Quelques années plus tard, *Werner et coll.* décrivent la chloration d'une oxime aromatique avec une coloration intermittente [287]. La bromation sera aussi essayée [288] [289]. *Piloty*, en 1902, relève que les nitroso alcanes sont aussi colorés en bleu comme l'est l'huile instable qu'il isole et qui se transforme aisément en chlorure d'oxime incolore [289] ; aussi propose-t-il le schéma réactionnel suivant :

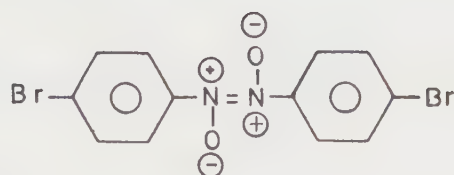


L'halogénéation des oximes peut aussi s'effectuer à l'aide de chlorure de nitrosyle [290], de N-bromosuccinimide [291] ...

A partir des travaux de *Weygand* en 1927 [292] et surtout de *Huisgen* depuis les années 60 (voir chapitre III), les chlorures d'oxime sont des intermédiaires de synthèse très appréciés pour accéder aux isoxazoles, isoxazolines ...

Quelle structure attribuer à ces cristaux blancs qui donnent des solutions bleues ou vertes ? Les rayons X avaient permis de déceler la présence dans un même plan de deux azotes et deux oxygènes dans le cas du tribromonitrosobenzène [293] et une structure de dimère

anti par rapport à la double liaison N=N dans le cas du bromonitrosobenzène [294] :

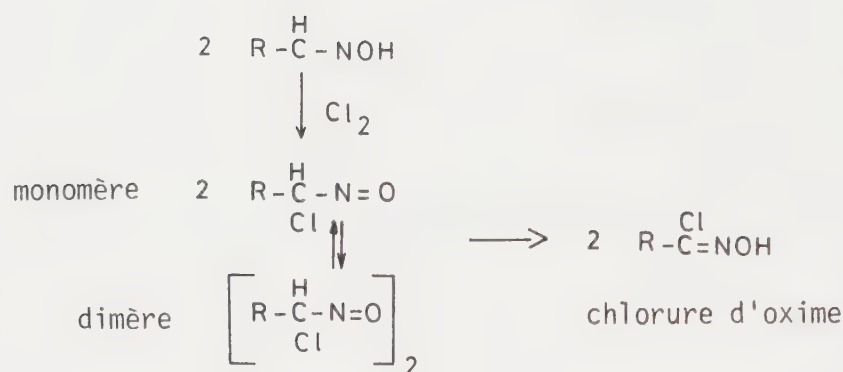


Il existe cependant des exceptions : le *p*-iodonitrosobenzène est un dérivé cristallin vert auquel *Webster* attribue par rayons X la structure d'un monomère [295] :



Gowenlock et Lüttke passent en revue en 1958, les connaissances acquises sur les dérivés C-nitroso ; ils admettent pour les dimères une isomérisie *cis trans*. Les dimères sont généralement cristallins, blancs et leurs solutions deviennent bleues pour les dérivés aliphatiques, vertes pour les dérivés aromatiques par formation d'une quantité plus ou moins grande de monomère. Sont également indiqués les caractéristiques UV. et IR. des dimères et des monomères [296]. *Freeman* prouvera la structure diazine dioxyde des dimères ainsi que l'équilibre qui s'établit entre dimère et monomère au moyen de la RMN. [297]. Les connaissances acquises au sujet des azoalcanes ont été passées en revue [298] [299].

Il faudra attendre 1967 pour que *Casnati et Ricca* imaginent de faire des analogies entre composés C-nitroso et dérivés chloronitroso [300]. Par RMN. ils suivent l'équilibration dimère $\rightleftharpoons$ monomère et l'évolution ultérieure en chlorure d'oxime :



Tronchet et Le-Hong ont effectué sur quatre substrats glycosidiques différents une étude systématique de cet équilibre [125] [121] [301] [180] et proposent un mécanisme S_E2' comme pour l'halogénéation des hydrazones. Nous y reviendrons en traitant le sous-chapitre II.4.-.

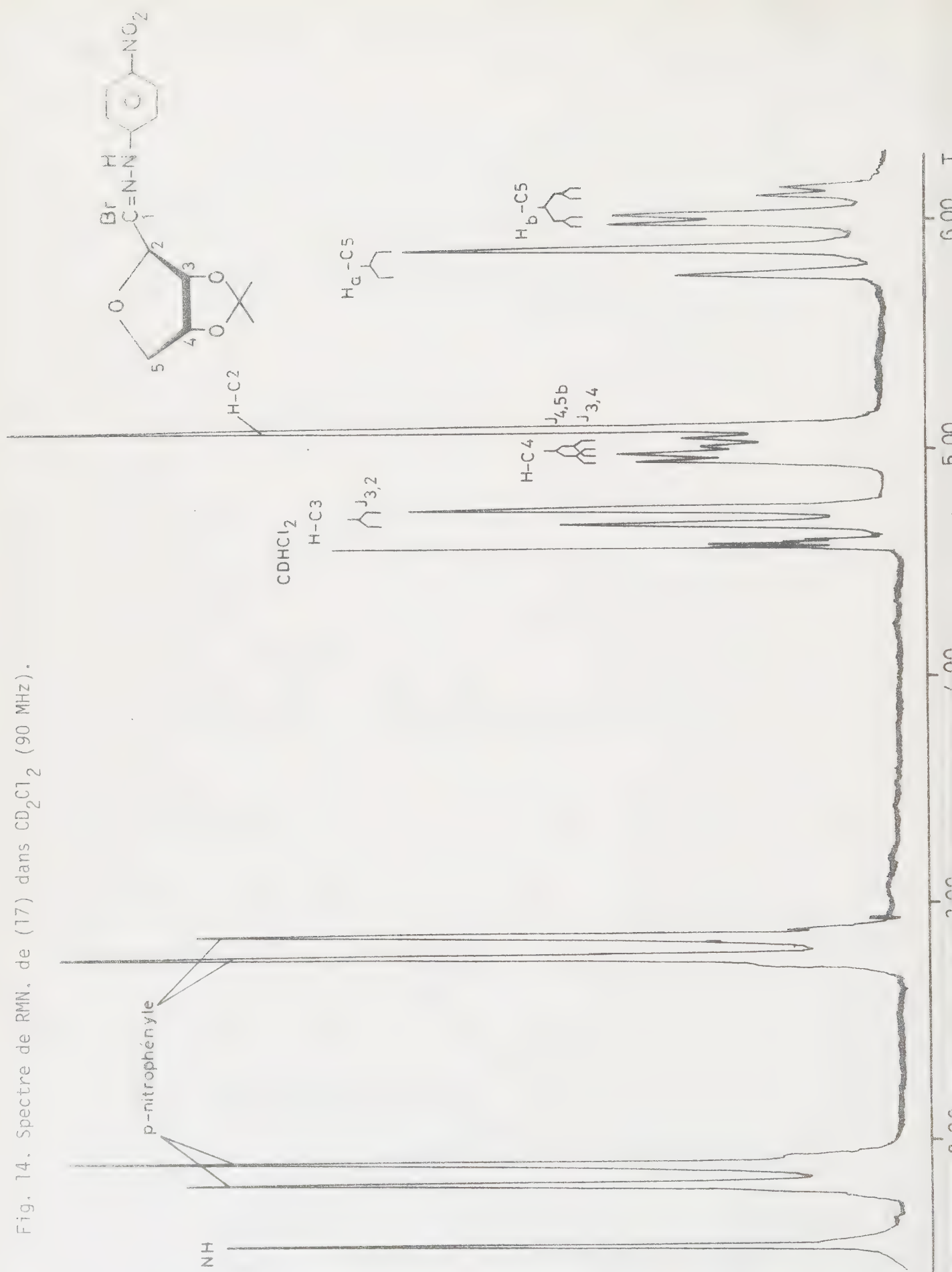
II.3.- ETUDE DE LA BROMATION DE LA *p*-NITROPHENYLHYDRAZONE (7).

II.3.1.- Généralités.

Les premières bromations d'hydrazones glycosidiques ont été effectuées au Laboratoire [117-120] [123-125] et certaines publications concernent notre hydrazone (7) [118] [120] [123] [124]. Ces fameux intermédiaires *gem*-bromo-azo qu'implique le mécanisme S_E2' postulé par *Scott et Hegarty* [279-281] [283], *Tronchet et Baehler* ont réussi à les détecter (RMN., UV.), parfois à les isoler, avec trois substrats glycosidiques sur quatre essayés [125] [285]. Dans notre série anhydro-*ribo* nous avons aussi relevé la présence de deux intermédiaires *gem*-bromo-azo [285]. Tous évoluent vers leur bromure d'hydrazonoyl respectif.

Nous présenterons sous II.3.2.- les arguments qui permettent d'attribuer

Fig. 14. Spectre de RMN. de (17) dans CD_2Cl_2 (90 MHz).



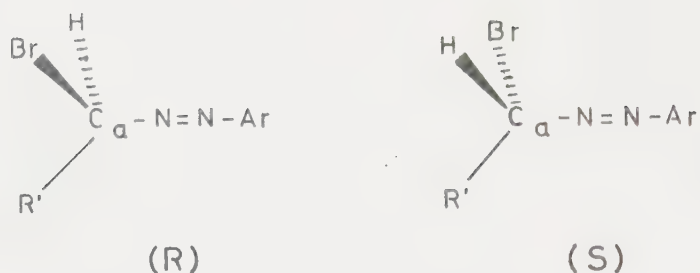
II.3.2.- Mise en évidence et preuves de la structure des intermédiaires *gem*-bromo-azo.

La bromation de notre hydrazone fournit le bromure d'hydrazonoyle (17), dont le spectre de RMN. est représenté dans la figure 14. La différence de déplacement chimique entre les deux massifs du système AA'XX' du *p*-nitrophényle est élevée comme c'est le cas chez les hydrazones. Les protons de l'enveloppe présentent l'aspect habituel avec le singulet du proton H-C2, le doublet de H-C3 couplé avec H-C4 qui est dédoublé par H_{exo}-C5 (H_b-C5). En prenant des précautions spéciales lors de la bromation (travail ultra-rapide, une seule extraction, trois à quatre lavages à 0°), il est possible d'isoler deux intermédiaires ; l'UV. (λ_{max} vers 285 nm) et la RMN. (système AA'BB' très compact, les deux protons H-C_α sous forme de doublets très déblindés voir Fig. 16 et 17, p.138 et 139) plaident en faveur d'une structure *gem*-bromo-azo. Ces intermédiaires ne s'interconvertissent pas puisque de larges écarts de température (de -20 à +35°) n'altèrent pas leur proportion respective dans le milieu (RMN.) et que l'isomère *xylo* pur, isolé par Baehler [125] ne fournit, lorsqu'il est abandonné à température ambiante, que du bromure d'hydrazonoyle.

Pour ces intermédiaires que, provisoirement, nous appellerons A et B* il existe deux types d'isomérisie de configuration possibles :

- 1- isomérisie géométrique *cis trans* par rapport à la double liaison N=N.
- 2.- diastéréoisomérisie avec configuration (R) ou (S) en H-C_α selon la convention d'Ingold et coll. [302] :

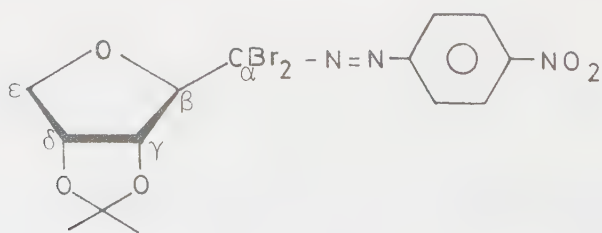
* Nous appelons A l'isomère qui possède le proton H-C_α le plus blindé.



Une isomérisie de conformation peut également se manifester au niveau de la liaison σ C_{α} -N.

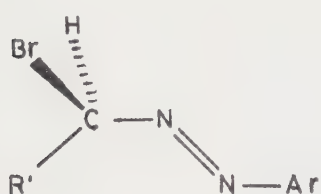
L'isomérisie géométrique au niveau de la liaison N=N (type 1) est peu probable. L'examen de modèles moléculaires indique que seule la configuration *trans* est peu comprimée stériquement.

Pour distinguer entre isomérisie géométrique au niveau de la liaison N=N et diastéréoisomérisie, *Tronchet et Baehler* [285] ont irradié un isomère *gem*-bromo-azo pur avec une lampe à vapeur de mercure à 12⁰, conditions qui devraient favoriser une isomérisation géométrique [303]. Or il ne se produit ni isomérisation, ni rupture du groupement azo : le seul produit formé est l'habituel bromure d'hydrazonoyle. De plus, la bande d'absorption en UV. de tous ces produits azo est parfaitement symétrique. Enfin, une bromation effectuée dans des conditions spéciales (2 équ. brome en milieu tamponné 35-40⁰) livre des dérivés dibromoazo dépourvus de leur asymétrie en C_{α} , dans notre cas [278] :

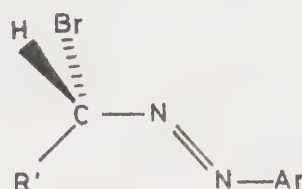


(18)

Il n'y a qu'un seul isomère dibromé formé avec chacun des quatre substrats essayés ce qui nous permet de conclure que la bromation conduit à deux diastéréoisomères *gem*-bromo-*trans*-azo. Que l'on obtienne jamais qu'un seul des deux isomères géométriques possibles (très certainement le *trans*) est dû au fait que les isomères *cis* sont, comme habituellement noté, beaucoup plus instables :



(R)



(S)

Le dérivé dibromo-azo (18) présente l'aspect ramassé, typique des protons AA'BB' du système *p*-nitrophénylazo (voir Fig. 15, p. 131). Pour la première fois H_{exo} -C5 (H_a -C5) est plus déblindé que le proton *endo* (H_b -C5) à en croire les constantes de couplage $J_{4,5a}$ (3,8 Hz), $J_{4,5b}$ (1,8 Hz) et celles des protons de l'enveloppe : la conformation est ici encore dans la région ${}^4T_0 \rightleftharpoons {}^1E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0$.

Au niveau C_α - C_β les conformères les plus stables sont les conformères décalés ; en dessous de chacun d'eux nous avons indiqué la distance en Å qui sépare chaque brome de H-C4 d'une part et de H_{exo} -C5 d'autre part (modèle de *Dreiding* en conformation E_0) :

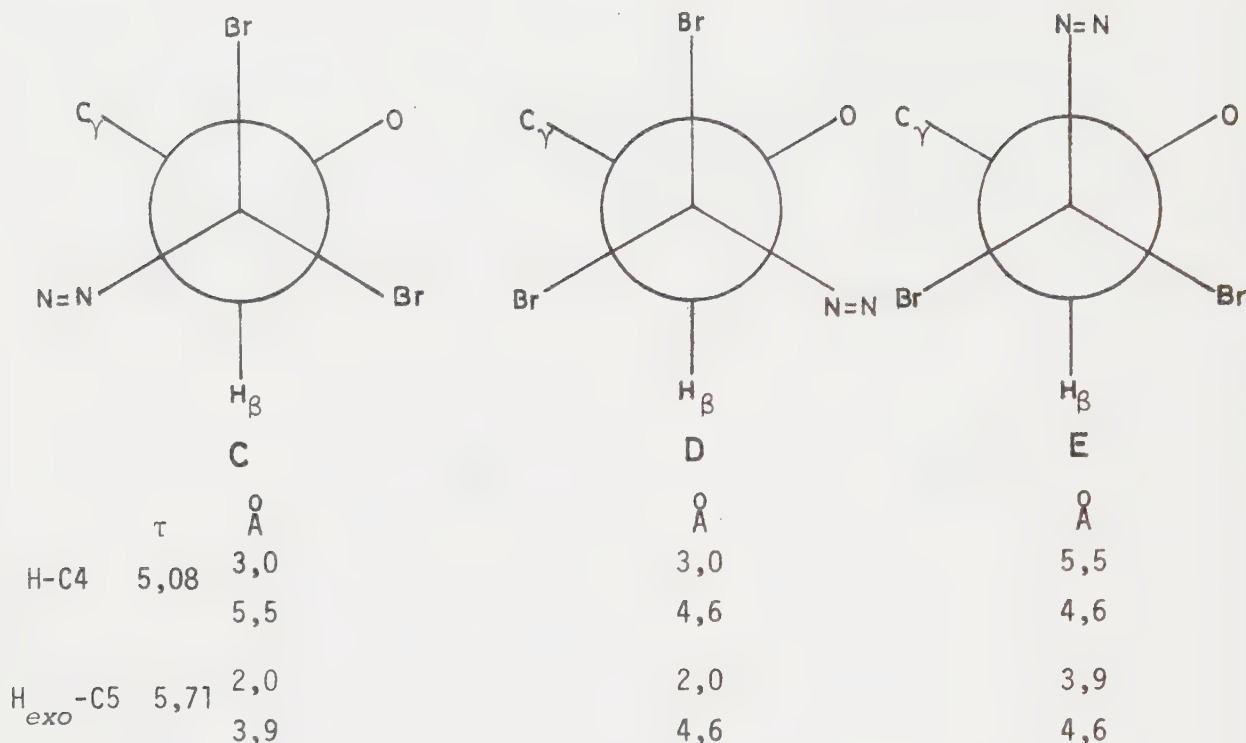
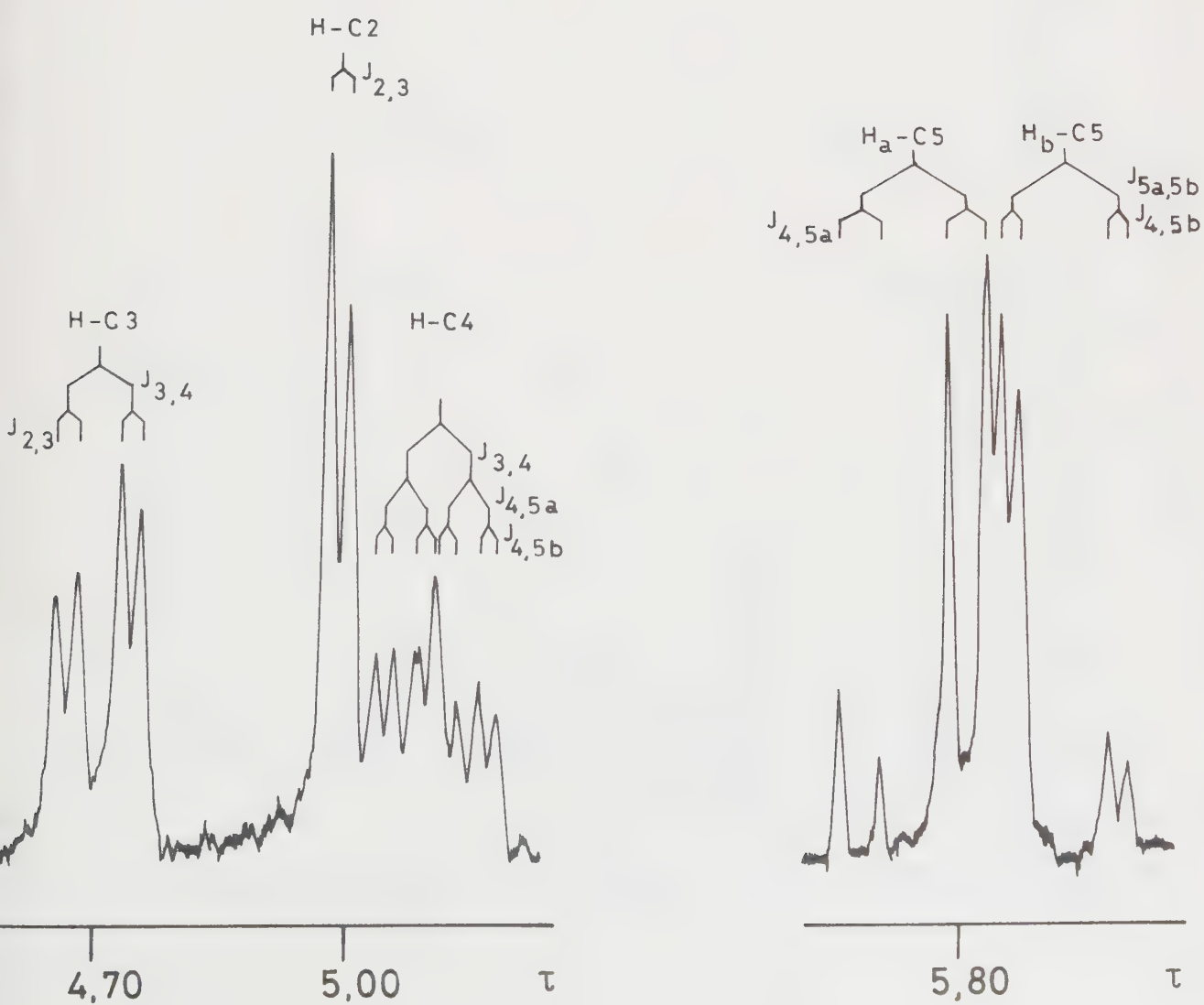
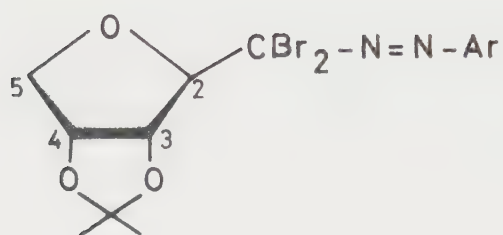


Tableau 16

Les modèles de *stuart* montrent clairement une interaction du type *cis*-1,3-diaxiale entre H_{exo}-C_E et le brome du carbone α en conformation C et D. Une rotation de quelques degrés autour de la liaison C _{α} -C _{β} suffit cependant à supprimer cette compression stérique. D'autre part, le groupement arylazo n'est en totale libre rotation autour de C _{α} -N que dans le conformère D ; à noter que C, après une rotation en direction du proton H-C _{δ} pour soulager l'interaction brome-H_{exo}-C_E, possède également un groupe arylazo en rotation libre. Cette limitation de la liberté rotationnelle pour E et peut-être pour C est défavorable pour ces rotamères par diminution de l'entropie. De plus, une forte représentation de C dans le mélange conformationnel aurait pour effet de blinder ou de déblinder l'un des deux méthyles isopropylidéniques par sa proximité avec le reste arylazo : ce n'est pas le cas (voir tableau 17, p. 133). Ces diverses considérations ne permettent ni de sélectionner, ni d'exclure ni même de favoriser l'un des trois rotamères C, D ou E.

Fig. 15. Spectre de RMN. de (18) dans CDCl_3 (90 MHz).



L'effet déblindant d'un brome est bien connu [249], l'effet d'un groupement arylazo fort peu. *Grosso modo* les restes nitro et phényle déblindent les protons situés dans leur plan et blindent les protons situés en-dessus ou en-dessous du plan [249], le groupe azo semble avoir une influence indentique [249]. L'estimation est rendue plus difficile encore par la rotation de l'arylazo autour de sa liaison $C_{\alpha}-N$; il n'est pas question de mesurer les coordonnées d'un proton comme $H_{exo}-C_{\epsilon}$ pour estimer l'effet blindant ou déblindant subi en utilisant le diagramme de *Johnson et Bovey* [304]. Nous allons donc supposer que l'effet moyen du groupe arylazo sur le déplacement chimique des protons est négligeable par rapport au déblindage dû au brome. Le plus proche des deux halogènes prend une importance clef, l'anisotropie d'un substituant dépendant du cube de sa distance au proton [305].

II.3.3.- Configuration absolue (R) et (S) des intermédiaires *gem*-bromoazo.

Les dérivés *xylo* et *galacto* (voir p. 133) de *Tronchet et Baehler* ont tous une constante $J_{\alpha,\beta}$ comprise entre 8,8 et 9,6 Hz, donc une conformation antiparallèle $H-C_{\alpha}-H-C_{\beta}$ ce qui facilite l'attribution [285]. $H-C_{\alpha}$ et $H-C_{\beta}$ ne permettent pas de faire d'hypothèse sur la topographie des molécules, ces protons étant soumis à la fois à des interactions à travers l'espace et à travers les liaisons. Au niveau de $H-C_{\gamma}$ l'effet n'a pratiquement lieu qu'à travers l'espace (quatre liaisons σ). Dans le tableau 17, nous avons relevé les déplacements chimiques des quatre paires *gem*-bromoazo étudiées [285], de l'oxime *syn* qui servira de référence et du dérivé dibromoazo correspondants. L'isomère A, nous le rappelons, est le diastéréoisomère dans lequel le proton $H-C_{\alpha}$ est le plus blindé.

$H-C_{\gamma}$ est le proton le plus déblindé dans les dérivés dibromoazo alors

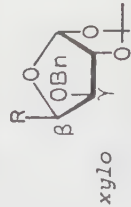
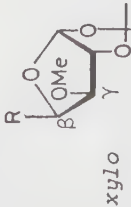
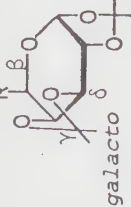
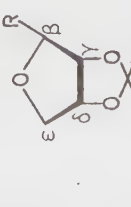
Substrat	Proton	R = -CBr ₂ -N=N=NAr τ	R = -C _α ^H -N=N-Ar Br				R = -C _α ^H -N=N-OH τ
			A		B		
			τ	J _{α,β}	τ	J _{α,β}	
 xylo	H-C _α H-C _β H-C _γ	- 4,78 5,57	3,94 4,98 5,64	9,6	3,56 5,16 5,92	9,0	2,38 5,20 5,92
 xylo	H-C _α H-C _β H-C _γ	- 4,86 5,84	4,00 5,02 5,91	9,4	3,65 5,16 6,14	9,0	2,57 5,26 6,19
 galacto	H-C _α H-C _β H-C _γ	- 5,32 5,06	4,14 ? ?	9,2	3,78 ? ?	8,8	2,38 5,58 ≈5,6
 ribo	H-C _α H-C _β H-C _γ H-C _δ H _{endo} -C _ε H _{exo} -C _ε CMe ₂	- 4,98 4,71 5,08 5,88 5,71 8,43 8,58	3,94 5,08 4,87 5,16 5,94 6,14 8,47 8,63	7,0	3,68 5,12 4,87 5,19 5,90 6,14 8,47 8,63	3,7	2,67 5,36 5,03 5,23 5,99 6,30 8,50 8,65

Tableau 17

qu'il se trouve être le plus blindé dans les oximes où ce proton n'est influencé par aucun groupement déblindant. Le brome semble bien être le principal responsable du déblindage en $H-C_\gamma$. Les conformations décalées antiparallèles ST (configuration (S)) et RT (configuration (R)) sont les seules possibles pour les dérivés *xylo* et *galacto* ($J_{\alpha,\beta}$ entre 8,8 et 9,6 Hz) :

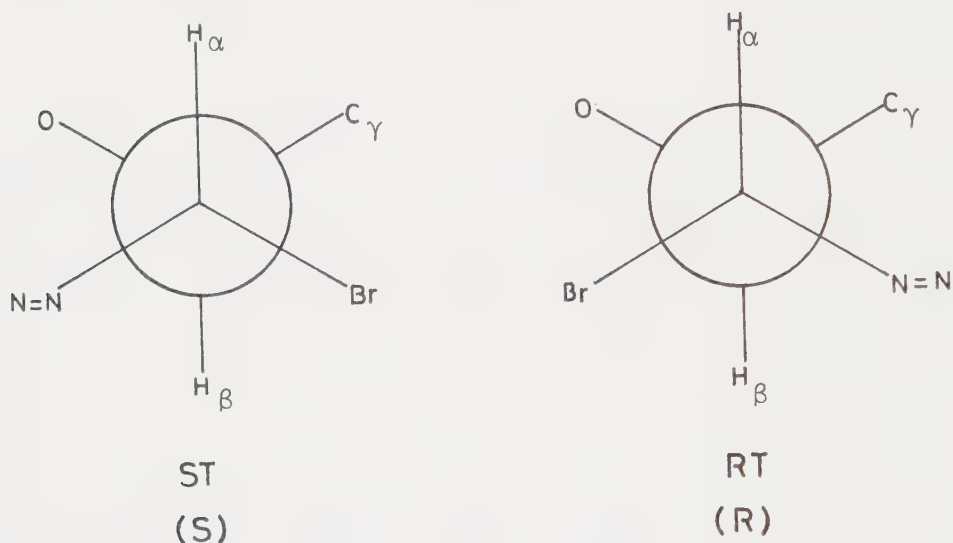


Tableau 18

Dans les séries *xylo* et *galacto* les dérivés *gem*-bromoazo A ont un déplacement chimique pour $H-C_\gamma$ qui se rapproche de celui des composés dibromés : il y aurait donc un brome en position gauche par rapport à $H-C_\gamma$ comme dans la configuration (S) ; les *gem*-bromoazo B ont des valeurs pour $H-C_\gamma$ qui tendent vers celles des oximes, donc pas de brome en position gauche : c'est le cas de la configuration (R). De ces constatations *Tronchet et Baehler* déduisent pour leurs dérivés *xylo* et *galacto* [285] :

- la configuration (R) pour l'isomère B.
- la configuration (S) pour l'isomère A.

Dans le cas de nos deux isomères anhydro *ribo*, la constante de couplage A vaut 7,0 Hz, celle de B 3,7 Hz : la pureté conformationnelle qui facilitait l'attribution de configuration dans les autres cas n'existe pas ici. Les formes gauches ne sont pas négligeables. Par contre

les déplacements chimiques de $H-C_Y$ sont identiques pour A et B, situation que nous allons essayer d'exploiter pour nos attributions.

En prenant certaines précautions (voir p. 127) nous avons pu observer à -20° nos deux isomères *gem*-bromoazo A et B avec des traces de bromure d'hydrazonoyle (voir Fig. 16 et 17, p. 138 et 139). Le solvant d'observation est le CD_2Cl_2 , le $CDCl_3$ entraînant une prototropie rapide vers le bromure d'hydrazonoyle (17). B est ici majoritaire contrairement à ce qui est observé dans le cas des substrats *xylo* et *galacto*.

Pour chaque isomère (R) ou (S) nous pouvons envisager au niveau $C_{\alpha}-C_{\beta}$ les trois rotamères décalés classiques ; à l'aide des modèles de *Dreiding* nous avons mesuré la distance brome- $H-C_Y$ pour chacune des conformations gauches et antiparallèles en plaçant le cycle furanosique en conformation E_0 , distances qui figurent aussi dans le tableau 19.

Pour calculer les populations des divers rotamères nous avons extrait les constantes de couplage nécessaires de la courbe de *Karplus*, soit :

2,0 Hz pour J_{gauche}

9,2 Hz pour $J_{antiparallèle}$.

Certains auteurs diminuent la valeur de J_{anti} pour tenir compte de l'électronégativité des atomes impliqués. Cette restriction ne semble guère indiquée dans notre cas puisque $J_{\alpha,\beta}$ peut valoir jusqu'à 9,6 Hz pour un dérivé *xylo* (voir tableau 17) ; c'est donc cette valeur de 9,6 Hz que nous allons utiliser pour nos calculs (voir tableau 19) :

$$J_{\alpha,\beta}^{\text{obs}} = 9,6 p + (1-p) \cdot 2,0 \quad p = \text{population du conformère antiparallèle.}$$

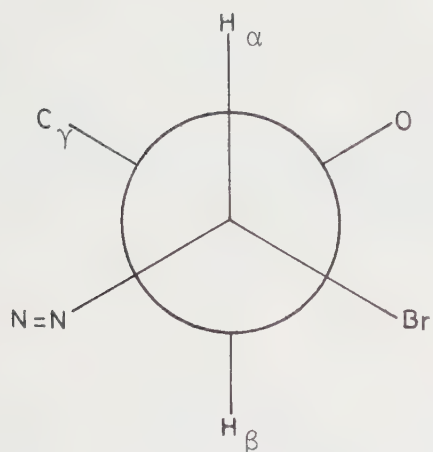
$p = 0,66$ isomère A
 $p = 0,23$ isomère B

Il ne sera pas possible de préciser les populations de chaque rotamère gauche, une fois réalisées les attributions de configuration. Pas plus que pour le dérivé dibromoazo (18), nous ne pouvons en effet évincer ou favoriser l'un ou l'autre des quatre conformères gauches sur des critères de compression stérique $\text{Br-H}_{\text{exo}}-\text{C}_{\text{E}}$ qu'une petite rotation angulaire peut d'ailleurs lever (cas de SN et RN) ou sur des critères de liberté rotationnelle du groupe arylazo (rotation gênée pour SB, RB et RN), qui peut être restaurée par la rotation angulaire dans le cas de RN).

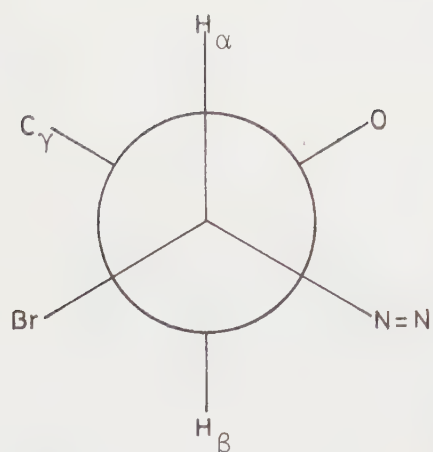
Toujours en négligeant l'effet anisotropique du groupement arylazo, il faut, pour que les déplacements chimiques du proton H-C_{γ} soient identiques pour A et B, que la moyenne de l'inverse du cube de la distance brome- H-C_{γ} soit la plus proche possible [305]. Nous admettons une répartition sensiblement égale entre les formes gauches (2 x 38,5% pour B et 2 x 17% pour A) mais le raisonnement resterait valable avec une répartition assez inégale. Nous constatons, en essayant les deux configurations possibles (R) et (S) pour A et B selon leur taux respectif de conformères, que la moyenne ainsi pondérée de la distance Br-H-C_{γ} (voir tableau 19, p.137) permet d'attribuer :

- au diastéréoisomère A la configuration (R) c'est-à-dire (15) ;
- au diastéréoisomère B la configuration (S) c'est-à-dire (16).

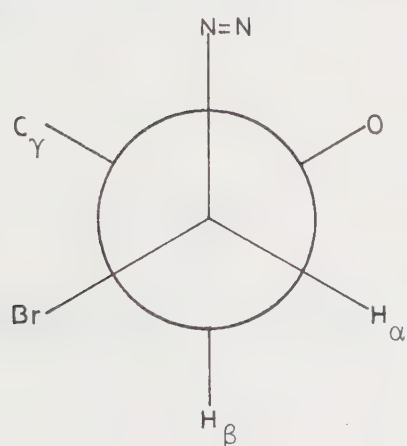
L'étude de la constante de couplage $J_{\alpha,\beta}$ va nous permettre de confirmer ces attributions. Dans les dérivés *gem*-bromoazo *galacto* et *xylo* (voir tableau 17, p.133) cette constante est identique pour les deux isomères (R) et (S) ce qui signifie que dans les rotamères antiparallèles RT et ST (voir tableau 18, p.134) les positions gauches par rapport à H-C_{β} sont



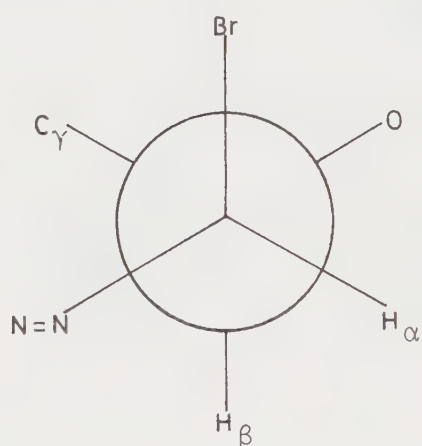
ST $\left\{ \begin{array}{l} 4,25 \text{ Å} \\ 23\% \end{array} \right.$



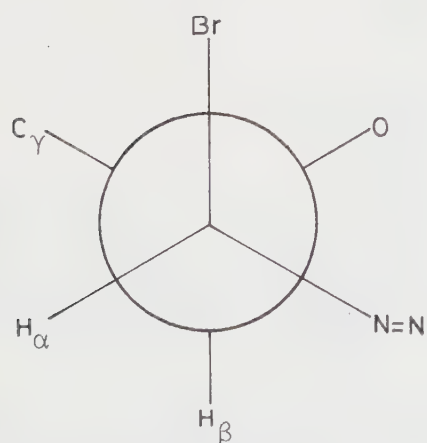
RT $\left\{ \begin{array}{l} 2,55 \text{ Å} \\ 66\% \end{array} \right.$



SB $2,55 \text{ Å}$

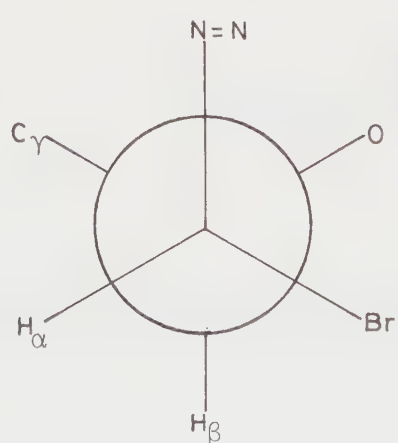


RN $2,90 \text{ Å}$



SN $2,90 \text{ Å}$

(S)



RB $4,25 \text{ Å}$

(R)

Tableau 19

Fig. 16. Spectre de RMN. de (15) et (16) dans CD_2Cl_2 (90 MHz, -20°).

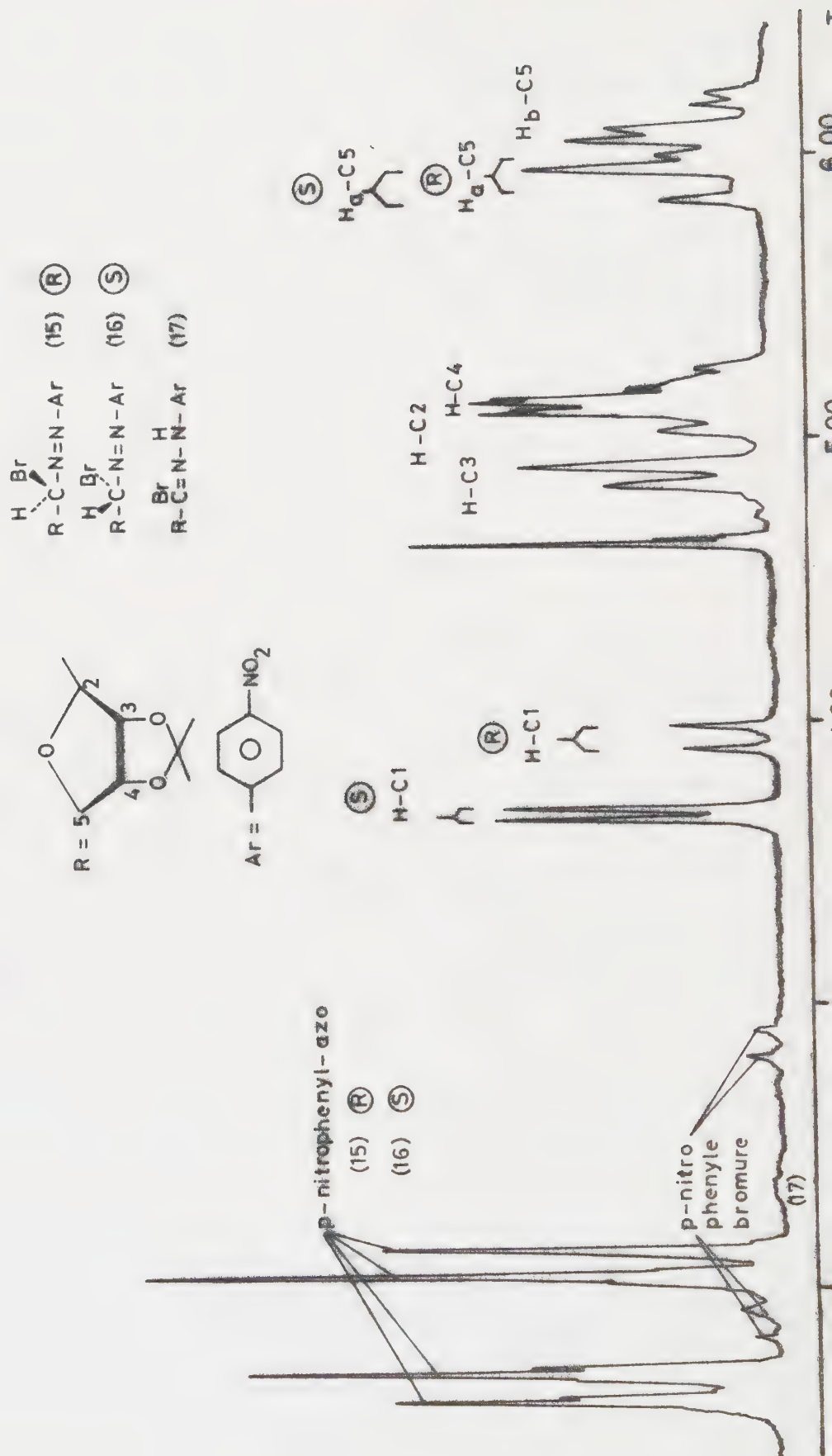
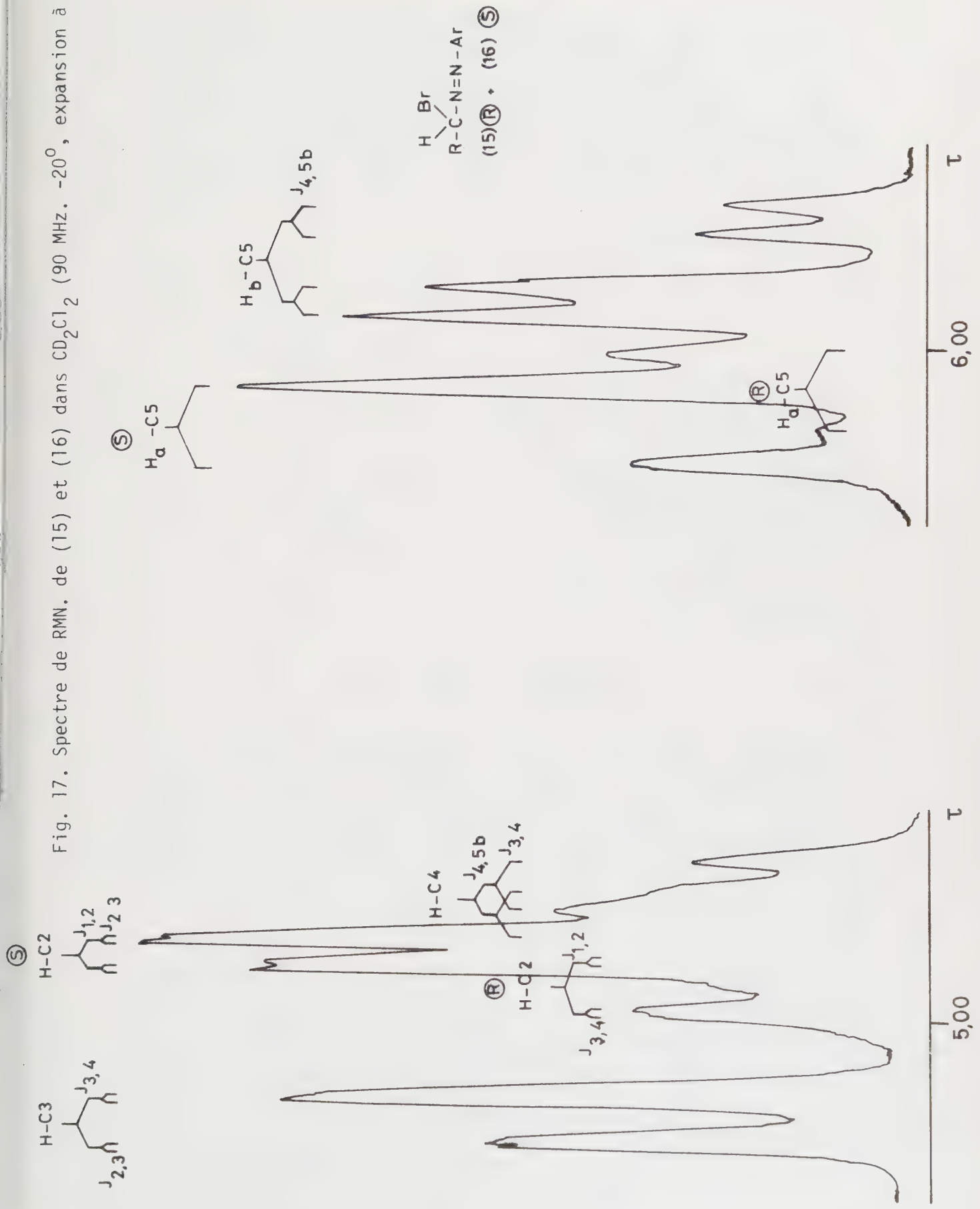


Fig. 17. Spectre de RMN. de (15) et (16) dans CD_2Cl_2 (90 MHz. -20° , expansion à 300 Hz).



équivalentes. Par contre, dans notre série *ribo* le changement de configuration entraîne des modifications conformationnelles : les positions gauches ne sont plus équivalentes. Cette différence de stabilité doit avoir une origine stérique ; en effet, dans les monomères chloronitroso (19) et (20), dont les substituants sont moins encombrants ($\text{Cl} < \text{Br}$ et $\text{NO} < \text{arylazo}$), les constantes $J_{\alpha,\beta}$ sont plus petites et leur différence plus faible :

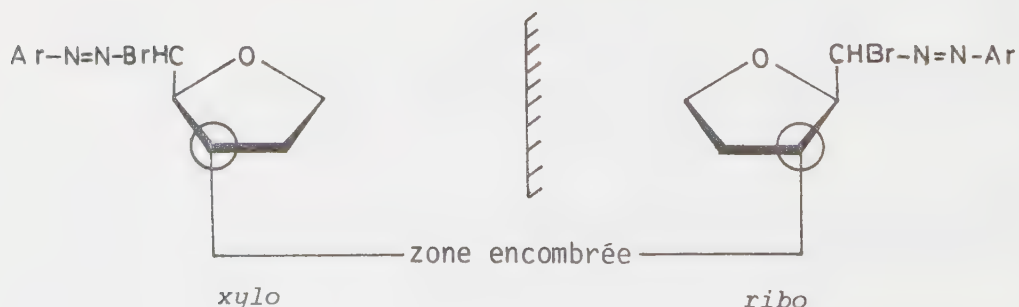
$$J_{\alpha,\beta} \begin{cases} 3,7 \text{ Hz} & (\text{B}) & 3,0 \text{ Hz} \\ 7,0 \text{ Hz} & (\text{A}) & 5,0 \text{ Hz} \end{cases}$$

gem-bromoazo chloronitroso (monomères)

L'examen des conformères antiparallèles (voir tableau 19, p.137) laisse penser que RT doit être plus stable que ST, l'interaction entre le brome et H-C_γ étant moins sévère (si tant est qu'elle existe !) que celle du groupement arylazo avec ce même proton H-C_γ . Il est donc logique que le rotamère RT soit plus représenté dans le mélange des conformères (R) que ne l'est ST dans le mélange des conformères (S) ; la constante $J_{\alpha,\beta}$ de (R) sera plus grande ce qui correspond au dérivé *gem*-bromoazo A et confirme l'attribution faite à l'aide des déplacements chimiques :

- configuration (R) pour A (15)
- configuration (S) pour B (16).

A relever que les configurations des dérivés *xylo* et *galacto* sont inverses : A est (S) et B - le dérivé minoritaire - (R) ce qui pouvait être attendu, les composés *xylo* et *ribo* étant, en ce qui concerne l'encombrement au niveau des carbones C_α et C_β grossièrement énantiomériques :



Il est très délicat d'estimer quantitativement l'effet de blindage ou de déblindage à longue distance d'un groupement sur les protons environnants. L'anisotropie diamagnétique d'une distribution électronique peut s'exprimer au moyen de ses trois susceptibilités magnétiques $\chi_{\parallel}$, $\chi_{\perp}$ et χ_T ; ces valeurs correspondent respectivement aux relations parallèle, perpendiculaire et transversale par rapport à l'axe choisi qui a son origine au centre de gravité de la distribution électronique. Lorsqu'il y a symétrie axiale (cas d'une liaison simple ou triple) $\chi_{\perp}$ égale χ_T et l'équation générale se simplifie [249] [305] :

$$\sigma^N = \frac{\Delta \chi (1 - 3 \cos^2 \Theta)}{3 R^3}$$

σ^N = déplacement chimique en ppm

$\Delta \chi = \chi_{\parallel} - \chi_T$ (en cm³/molécule)

R = distance en cm entre le proton considéré et le centre de gravité électrique du dipôle pris au centre géométrique.

Θ = angle entre R et le dipôle.

Cette relation n'a qu'une valeur approximative car elle ne tient compte ni de la taille, ni de la forme de la distribution électronique ; de plus le centre de gravité électrique n'est que rarement connu avec précision d'où notre approximation. Néanmoins elle va nous permettre de vérifier indirectement nos attributions (R) et (S) et de chiffrer de manière semi-quantitative l'effet déblindant que peut exercer le dipôle C_α-Br sur les protons H-C_γ, H-C_δ et H_{exo}-C_ε. H-C_α a été écarté en raison du blindage local diamagnétique par effet électrostatique qui est associé au moment de dipôle de la liaison C-Br et H-C_β en raison de l'influence de la topographie sur les blindages à travers les liaisons. Dans l'ignorance des concentrations relatives des conformères *gauches*, nous avons dans chaque cas supposé une population identique pour les deux conformères *gauches* possibles (17% pour RN et RB, 38,5% pour SB et SN).

Proton	Conformère	% du Conformère	R O (Å)	Θ (deg.)	(dé)blindage calculé en ppm	déblindage moyen calculé en ppm	déblindage observé en ppm par rapport à l'oxime <i>syn</i> (8)
H-C $_{\gamma}$	RT	66	2,6	82	-0,179	-0,13	-0,16
	RN	17	2,6	85	-0,185		
	RB	17	3,6	10	+0,136		
	ST	23	3,6	10	+0,136	-0,17	-0,16
	SB	38,5	2,6	82	-0,179		
	SN	38,5	2,6	85	-0,185		
H-C $_{\delta}$	RT	66	4,2	61	-0,0135	-0,015	-0,05
	RN	17	3,55	77	-0,063		
	RB	17	4,6	35	+0,035		
	ST	23	4,6	35	+0,035	-0,025	-0,09
	SB	38,5	4,2	61	-0,0135		
	SN	38,5	3,55	77	-0,063		
H $_{\text{exo}}$ -C $_{\epsilon}$	RT	66	4,4	30	+0,049	≈ 0	-0,16
	RN	17	2,6	72	-0,135		
	RB	17	3,8	66	-0,031		
	ST	23	3,8	66	-0,031	-0,08	-0,16
	SB	38,5	4,4	30	+0,049		
	SN	38,5	2,6	72	-0,135		

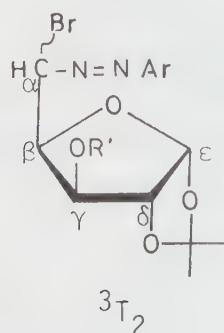
Tableau 20

Nous avons adopté pour $\Delta \chi$ une valeur de $-10 \cdot 10^{-30}$ qui est proposée pour le brome par *Mc Connel* [3067]. Les angles θ ont été mesurés avec un rapporteur de précision à segment mobile. Le résultat de nos calculs pour chaque conformère figure dans le tableau 20, p. 142.

Nous constatons un déblindage net de la moyenne pondérée des conformères, déblindage en accord *grosso modo* avec celui qui a été mesuré expérimentalement par rapport à l'oxime *syn* (8) ; l'accord est bon pour H-C γ et H-C δ . Pour le proton H $_{exo}^{\epsilon}$ -C ϵ , la corrélation est mauvaise en configuration (R) mais à peu près correcte en configuration (S). Cela pourrait s'expliquer par d'autres sources d'erreurs qui ont pu altérer le déblindage moyen calculé :

- la concentration des rotamères gauches peut être assez différente de nos suppositions, les conformères RB et SB ont probablement été surestimés pour nos calculs ;
- La rotation angulaire en direction du proton H-C δ , qui est destinée à supprimer l'interaction avec le brome dans les conformations RN et SN, tend à augmenter l'angle θ et donc le déblindage calculé dans ces rotamères. Ce phénomène serait surtout sensible pour le proton H $_{exo}^{\epsilon}$ -C ϵ où l'angle θ approcherait 85° .

Nous avons effectué des calculs identiques sur les dérivés *xyl*o-3-O-méthyle et *xyl*o-3-O-benzyle et constaté des résultats semi-quantitatifs satisfaisants pour tous les protons, étant admises certaines fluctuations autour de zéro pour les valeurs minimales. La méthode est donc correcte (voir tableau 21, p. 144)



Proton	Conformère	R _O (Å)	Θ (deg.)	(dé)blindage calculé en ppm	(dé)blindage observé en ppm	R' *
H-C _γ	RT	3,9	31	+0,07	$\left. \begin{array}{l} -0,05 \\ 0 \end{array} \right\}$	OMe OBn
	ST	3,0	88	-0,12	$\left. \begin{array}{l} -0,28 \\ -0,28 \end{array} \right\}$	OMe OBn
H-C _δ	RT	5,2	35	+0,025	$\left. \begin{array}{l} -0,01 \\ ? \end{array} \right\}$	OMe OBn
	ST	4,5	60	-0,01	$\left. \begin{array}{l} -0,01 \\ 0 \end{array} \right\}$	OMe OBn
H-C _ε	RT	4,3	62	-0,015	$\left. \begin{array}{l} -0,01 \\ ? \end{array} \right\}$	OMe OBn
	ST	4,8	37	+0,03	$\left. \begin{array}{l} -0,01 \\ +0,02 \end{array} \right\}$	OMe OBn

Tableau 21

* Dérivés *xylo* (voir 143)

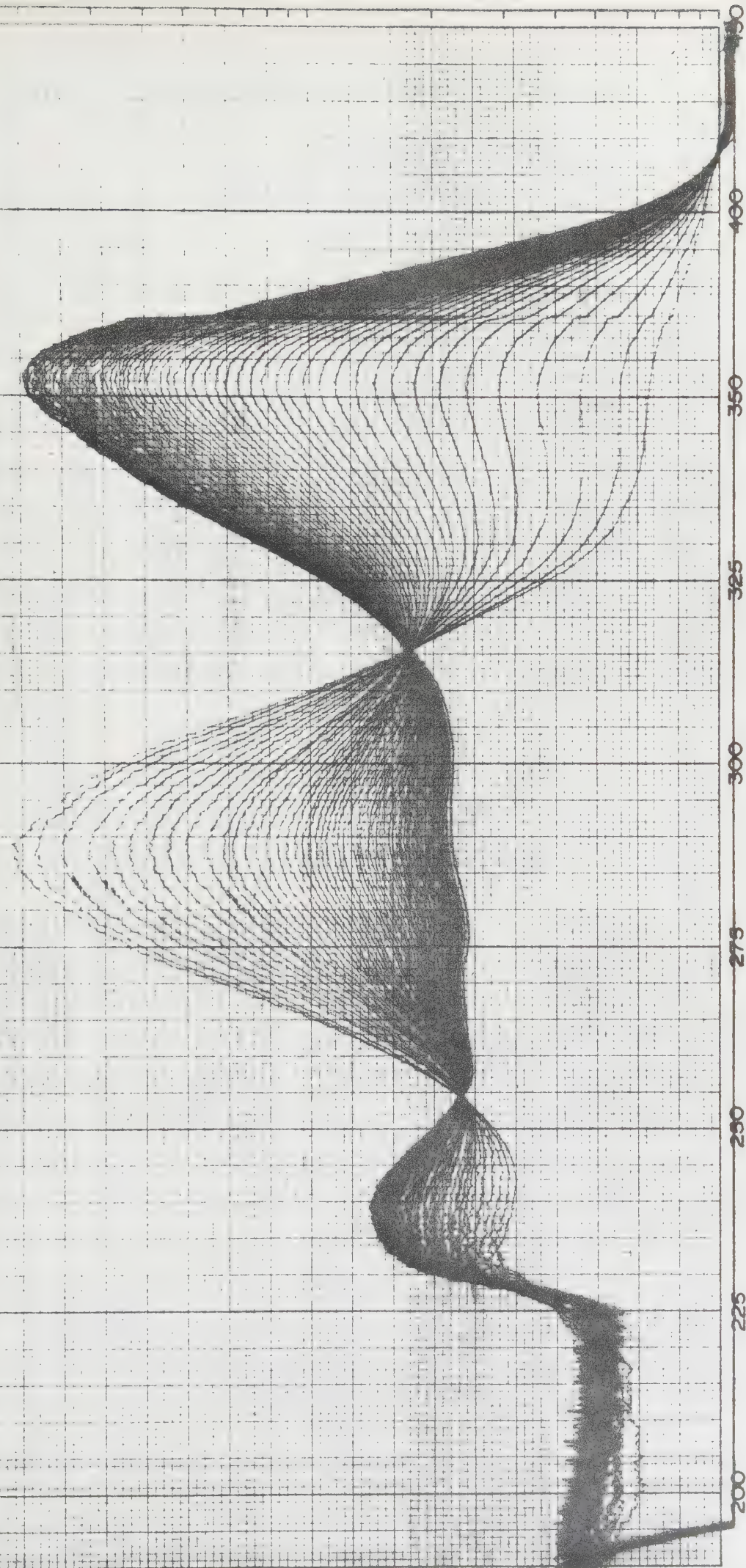


Fig. 18. Cinétique en UV. de la prototropie des dérivés *gem*-bromoazo (15) et (16) en (17) (de 450 à 190 nm).

II.3.4.- Prototropie des dérivés *gem*-bromoazo (15) et (16) en UV.

Les spectres UV. de nos dérivés *gem*-bromoazo (15) et (16) présentent vers 287 nm le maximum d'absorption propre aux dérivés azo. Nous avons donc suivi leur évolution en bromure d'hydrazonoyle (17) en observant la disparition de cette absorption, soit à longueur d'onde variable, soit à longueur d'onde fixe. La température interne des cuves est maintenue fixe grâce à un thermostat, le porte-cuve étant muni d'un manchon de circulation. Pour ralentir au maximum l'évaporation du solvant, chaque cuve est fermée en fixant par dessus le bouchon habituel une lamelle de Parafilm® assurant l'étanchéité. Travaillant souvent avec du chlorure de méthylène, par précaution, nous avons calculé nos cinétiques sur des laps de temps variant de trois à cinq heures.

Un exemple typique d'une cinétique à longueur d'onde variable avec ses deux points isobestiques à 315 et 254 nm est représenté dans la figure 18, le λ_{max} des *gem*-bromoazo se trouvant à 287 nm et celui du bromure à 355 nm.

Les cinétiques à longueur d'onde fixe ont été effectuées à 287 nm.

Les calculs ont été faits au moyen d'un programme CINETIQUE rédigé par F. Barbalat pour l'ordre 0 et pour l'ordre 1, avec régression linéaire par la méthode des moindres carrés. Nous en tirons k la constante de vitesse avec son erreur probable σ et son coefficient de corrélation R ($R = 1$ pour une corrélation parfaite) : ces valeurs figurent dans le tableau 22, page suivante.

Une certaine dispersion des constantes k mesurées dans le dichlorométhane semblait indiquer une influence des conditions de la réaction de bromation (température ou durée) sur les cinétique de la prototropie. Cette

Conditions de la bromation		Conditions des mesures UV.			Disparition des <i>gem</i> -bromoazo (15) et (16) ordre 1		Apparition du bromure (17) ordre 1	
Temp.	Durée min	Solvant	Temp.	λ_{nm}	k $\pm \sigma$	R	k $\pm \sigma$	R
0°	3	CH ₂ Cl ₂	20°	287	2,61 $\pm$ 0,02 $\cdot 10^{-5}$	0,9991	-	0,9994
0°	30	CH ₂ Cl ₂	20°	287	4,49 $\pm$ 0,10 $\cdot 10^{-5}$	0,9977	-	
0°	30	CH ₂ Cl ₂	20°	variable	2,16 $\pm$ 0,02 $\cdot 10^{-5}$	0,9990	3,04 $\pm$ 0,02 $\cdot 10^{-5}$	
-16°	5	CH ₂ Cl ₂	20°	287	3,85 $\pm$ 0,06 $\cdot 10^{-5}$	0,9961	-	
-16°	30	CH ₂ Cl ₂	20°	287	2,27 $\pm$ 0,18 $\cdot 10^{-5}$	0,9796	-	
0°	15	AcOH 70%	20°	variable	3,84 $\pm$ 0,15 $\cdot 10^{-4}$	0,9914	4,41 $\pm$ 0,13 $\cdot 10^{-4}$	0,9953
0°	30	"	20°	287	3,44 $\pm$ 0,03 $\cdot 10^{-4}$	0,9997	-	0,9982
-12°	5	"	20°	variable	3,52 $\pm$ 0,15 $\cdot 10^{-4}$	0,9916	3,34 $\pm$ 0,07 $\cdot 10^{-4}$	
-16°	5	"	20°	287	4,03 $\pm$ 0,23 $\cdot 10^{-4}$	0,9843	-	
0°	10	"	32°	variable	5,34 $\pm$ 0,14 $\cdot 10^{-4}$	0,9990	6,91 $\pm$ 0,60 $\cdot 10^{-4}$	0,9890
0°	5	EtOH	20°	variable	5,32 $\pm$ 0,45 $\cdot 10^{-3}$	0,9930	3,61 $\pm$ 0,27 $\cdot 10^{-3}$	0,9943

Cinétiques par UV. de la prototropie des dérivés azo (15) et (16) en bromure d'hydrazonoyle (17).

Tableau 22

influence pourrais'expliquer soit par une différence d'une expérience à l'autre du rapport des concentrations des deux diastéréoisomères *gem*-bromoazo formés, soit par la présence à des concentrations aléatoires de traces d'acide qui catalyseraient la protopie. Aussi, avons-nous fait des cinétiques en milieu acide acétique 70% sur des échantillons bromés dans différentes conditions. Le fait que la dispersion soit moindre lorsque la concentration des protons est fixée semble indiquer que des traces d'acide sont effectivement responsables des divergences notées en milieu chlorure de méthylène. Figurent aussi dans ce tableau 22 une cinétique dans l'acide acétique 70% à 32° et dans l'éthanol à 20°.

Les coefficients de corrélation pour l'ordre 1 sont satisfaisants alors que pour l'ordre 0 - que nous avons calculé mais pas jugé nécessaire de reproduire ici - ils varient de 0,7080 à 0,9964 étant en général aux environs de 0,96 pour le chlorure de méthylène et de 0,90 pour l'acide acétique 70% mais, dans la règle, toujours nettement inférieurs à ceux correspondant à l'ordre 1.

Pour vérifier l'ordre de cette réaction prototropique nous avons eu recours à la méthode des pourcentages qui consiste à comparer le temps nécessaire à la consommation de la moitié ($t_{\frac{1}{2}}$), du tiers ($t_{1/3}$), du quart ($t_{\frac{1}{4}}$) ... du produit initial. Les rapports de ces temps dépendent de l'ordre de la réaction :

Rapport	CH ₂ Cl ₂		AcOH		Ordre 0	Ordre 1	Ordre 2
$t_{\frac{1}{2}}/t_{\frac{1}{4}}$	2,5	2,40	2,54	2,29	2	2,41	2
$t_{\frac{1}{2}}/t_{1/3}$	1,70	1,71	1,74	1,65	1,5	1,71	3
$t_{1/3}/t_{\frac{1}{4}}$	1,47	1,40	1,46	1,39	1,33	1,41	1,50

Tableau 23

C'est effectivement une cinétique d'ordre 1 qui rend le mieux compte des résultats obtenus. Le dérivé (S) *gem*-bromoazo de la série *xylo*-3-0-benzyle isolé à l'état pur [125] suit également une cinétique de premier ordre quoique notablement plus lente :

$$k_{370} \approx 1 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \text{ éthanol}$$

$$k_{370} \approx 2,2 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1} \text{ CHCl}_3$$

Il peut paraître étonnant que l'étude simultanée des deux isomères (15) et (16) donne des paramètres cinétiques de premier ordre. L'isomère (S) de la série *xylo*-3-0-benzyle absorbe à la même longueur d'onde et possède un coefficient d'extinction identique à ceux du mélange des diastéréoisomères (R) et (S). D'autre part, nous verrons que les études cinétiques par RMN. fournissent des constantes de vitesse très similaires pour la disparition de chacun de nos isomères (R) (15) et (S) (16).

II.3.5.- Prototropie des dérivés *gem*-bromoazo (15) et (16) en RMN..

A priori l'étude cinétique des intermédiaires azo (15) et (16) par RMN. est séduisante puisqu'elle permet de suivre l'évolution de chacun des trois corps impliqués : la disparition de (15) et (16), l'apparition du bromure d'hydrazonoyle (17). Après quelques essais préliminaires, le solvant CDCl_3 a été abandonné, l'évolution y étant trop rapide. Par contre le CD_2Cl_2 est tout à fait adéquat.

Est représenté dans la figure 19, un exemple typique d'une cinétique avec disparition progressive des protons H-Cl des deux dérivés azo et apparition correspondante des pics *p*-nitrophényle du bromure d'hydrazonoyle (17). A chaque mesure l'intégration des protons H-Cl des composés azo et la demi-somme du système BB' est considérée comme faisant 100 % et la concentration de chacun des trois corps est convertie en

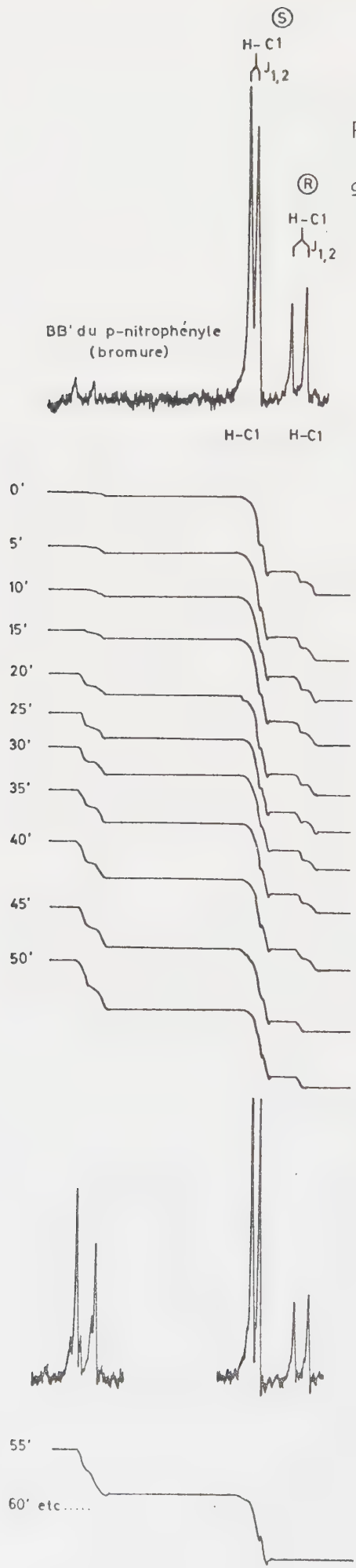


Fig. 19. Cinétique partielle en RMN. de la prototropie des dérivés *gem*-bromoazo (15) et (16) en (17).

pourcentage ce qui nivelle au maximum les inévitables variations d'intensité lors de l'intégration.

Les constantes de vitesse k pour l'ordre 0 et pour l'ordre 1, constantes calculées avec le programme CINETIQUE déjà cité sous II.3.4.-, figurent dans le tableau 24, p. 152. Nous avons fait varier les conditions de bromation (de 0 à -16° , de 3 à 30 min.) et les températures d'observation dans CD_2Cl_2 et dans AcOH-d_4 70%. Seule la modification de la température de bromation entraîne une légère variation dans le pourcentage des dérivés *gem*-bromoazo :

(S)/(R) 72/28 à 0° (moyenne de 7 mesures).

(S)/(R) 78/22 à -16° (moyenne de 3 mesures).

Il est regrettable que, limité par la prise en masse du solvant de deutériation l'acide acétique- d_4 70%, nous ne puissions pas descendre encore cette température.

Il est évident qu'une méthode de ce genre, malgré la correction apportée par la conversion en % est entâchée d'erreurs assez importantes. De plus, des traces d'acide doivent aussi catalyser la prototropie.

Un problème beaucoup plus délicat est soulevé en solution méthylénique par le coefficient de corrélation R : d'après lui l'ordre 0 semble plus correct que l'ordre 1 dans la grande majorité des cas. La méthode des pourcentages (voir II.3.4.-) donne aussi la préférence à l'ordre 0 (voir tableau 25, page 153).

Aussi avons-nous eu recours à un solvant où le pH est stable, l' AcOH-d_4 70% dans D_2O et quelques gouttes de CD_2Cl_2 (voir tableau 24, p. 152). Pour des raisons techniques nous n'avons pas pu faire les mesures sur chacun des protons H-Cl ; la région AA' commune des dérivés azo et la partie BB' du bromure vont nous servir pour les intégrations converties en %. Les coefficients de corrélation sont indubitablement meilleurs pour

Conditions bromation		Conditions des Mesures en RMN.		Disparition du <i>gem</i> -bromoazo (S) (16)				Disparition du <i>gem</i> -bromoazo (R) (15)				Apparition du bromure (17)			
				Ordre 1		Ordre 0		Ordre 1		Ordre 0		Ordre 1		Ordre 0	
				k ± σ	R	k ± σ	R	k ± σ	R	k ± σ	R	k ± σ	R	k ± σ	R
0°	5	CD ₂ Cl ₂	0°	4,12 ± 0,33 · 10 ⁻⁵	0,9469	-1,33 ± 0,03 · 10 ⁻³	0,9935	4,26 ± 0,35 · 10 ⁻⁵	0,9562	-5,44 ± 0,21 · 10 ⁻⁴	0,9980	4,78 ± 0,41 · 10 ⁻⁵	0,9409	1,88 ± 0,04 · 10 ⁻³	0,9963
0°	30	CD ₂ Cl ₂	10°	3,54 ± 0,17 · 10 ⁻⁵	0,9888	-1,35 ± 0,02 · 10 ⁻³	0,9976	7,99 ± 0,80 · 10 ⁻⁵	0,9303	-9,01 ± 0,29 · 10 ⁻⁴	0,9906	4,68 ± 0,21 · 10 ⁻⁵	0,9876	2,19 ± 0,04 · 10 ⁻³	0,9969
0°	3	CD ₂ Cl ₂	20°	6,97 ± 0,57 · 10 ⁻⁴	0,9954	-1,49 ± 0,1 · 10 ⁻²	0,9764	-	-	-	-	8,14 ± 0,68 · 10 ⁻⁴	0,9952	2,04 ± 0,19 · 10 ⁻²	0,9616
0°	5	CD ₂ Cl ₂	20°	8,95 ± 2,47 · 10 ⁻⁴	0,9761	-1,22 ± 0,11 · 10 ⁻²	0,9677	8,47 ± 3,9 · 10 ⁻⁴	0,9521	-4,63 ± 0,38 · 10 ⁻³	0,9809	9,68 ± 2,9 · 10 ⁻⁴	0,9723	1,60 ± 0,14 · 10 ⁻²	0,9690
-16°	30	CD ₂ Cl ₂	20°	7,74 ± 0,65 · 10 ⁻⁴	0,9695	-2,14 ± 0,06 · 10 ⁻²	0,9957	7,47 ± 0,64 · 10 ⁻⁴	0,9771	-7,70 ± 0,27 · 10 ⁻³	0,9959	8,75 ± 0,78 · 10 ⁻⁴	0,9661	2,82 ± 0,09 · 10 ⁻²	0,9946
0°	30	CD ₂ Cl ₂	35°	5,34 ± 1,36 · 10 ^{-4*}	0,9841	-1,15 ± 0,05 · 10 ^{-2*}	0,9922	6,83 ± 1,8 · 10 ^{-4*}	0,9596	-5,02 ± 0,45 · 10 ^{-3*}	0,9733	6,25 ± 1,69 · 10 ^{-4*}	0,9781	1,57 ± 0,08 · 10 ^{-2*}	0,9889
-10°	8	AcOH 70% d ₄	20°	-	-	-	-	-	-	-	-	2,88 ± 0,44 · 10 ⁻⁵	0,9359	2,36 ± 0,43 · 10 ⁻³	0,8760
-10°	8	AcOH 70% d ₄	35°	4,65 ± 0,17 · 10 ^{-4**}	0,9909	-1,54 ± 0,09 · 10 ^{-2**}	0,9758	-**	-	-**	-	4,45 ± 0,23 · 10 ⁻⁴	0,9838	1,51 ± 0,1 · 10 ⁻²	0,9695

Cinétiques par RMN. de la prototropie des azo (15) (R) et (16) (S) en bromure d'hydrazonoyle 17).

* : peu de points
** : k apparent des 2 dérivés *gem*-bromoazo.

Tableau 24

Rapport	CD ₂ Cl ₂							Ordre 0	Ordre 1	Ordre 2
$t_1/t_{1/4}$	1,93	1,88	1,92	1,96	2,08	2,03	2,16	2	2,41	2
$t_1/t_{1/3}$	1,49	1,46	1,46	1,49	1,54	1,56	1,58	1,5	1,71	3
$t_{1/3}/t_{1/4}$	1,31	1,29	1,31	1,32	1,35	1,30	1,36	1,33	1,41	1,5

Méthode des pourcentages appliqués à diverses cinétiques par RMN. dans CD₂Cl₂
des dérivés *gem*-bromoazo (15) + (16) en (17).

Tableau 25

l'ordre 1 ; la méthode des pourcentages est également en accord avec ce même ordre 1 :

Rapport	AcOH-d ₄ 70%		Ordre 0	Ordre 1	Ordre 2
$t_{\frac{1}{2}}/t_{\frac{1}{4}}$	2,33	2,32	2	2,41	2
$t_{\frac{1}{2}}/t_{1/3}$	1,68	1,70	1,5	1,71	3
$t_{1/3}/t_{\frac{1}{4}}$	1,39	1,37	1,33	1,41	1,50

Tableau 26

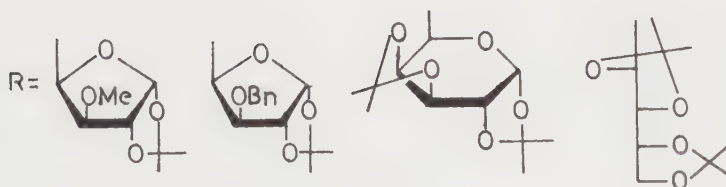
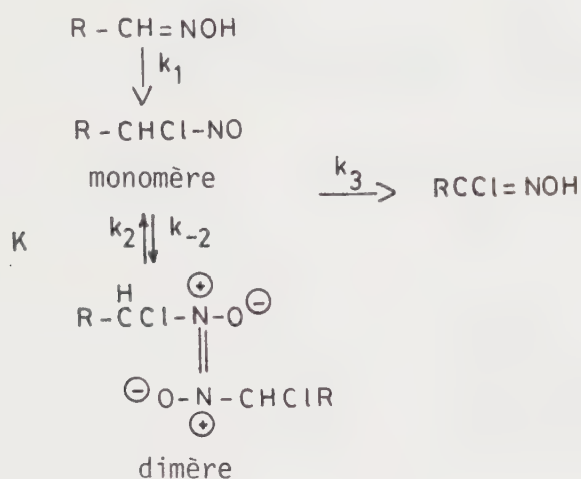
Les comparaisons entre cinétiques UV. et cinétiques RMN. permettent de constater que l'évolution est plus lente en UV. qu'en RMN. pour CH_2Cl_2 (≈ 5 fois à 20°) et pour AcOH 70% ($\approx 3,5$ fois à 20°), et que cette prototropie est environ 8 fois plus lente dans CH_2Cl_2 que dans AcOH 70% tant en UV. qu'en RMN. Les vitesses de réaction ne sont pas influencées de manière simple par les constantes diélectriques des solvants utilisés.

En UV., donc en solution diluée, la prototropie semble être de premier ordre. En RMN. la prototropie est plus rapide et, probablement par artefact dû à la présence catalytique d'acide serait d'ordre 0 dans le CD_2Cl_2 ; en milieu AcOH-d₄ 70% c'est l'ordre 1 qui semble suivi. Comment expliquer les différences assez considérables de vitesse observées entre l'UV. et la RMN. ? Il est possible qu'en solution concentrée (RMN.) la structure du solvant soit sensiblement affectée par la présence du soluté.

II.4.- ETUDE DE LA CHLORATION DE L'OXIME (8) + (9).

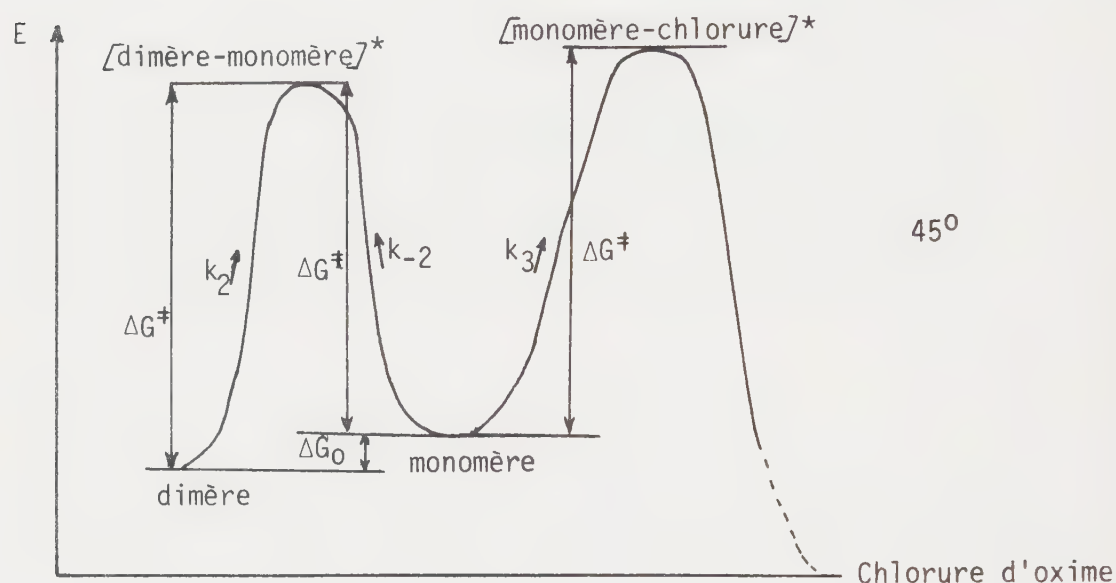
II.4.1.- Introduction cinétique.

Comme nous l'avions déjà signalé sous II.2.- *Tronchet et Le-Hong* [125] [121] [301] [180] se sont attachés à démontrer sans équivoque possible l'existence de l'équilibre monomère chloronitroso $\rightleftharpoons$ dimère chloronitroso (RMN., UV.) et à suivre la prototropie en chlorure d'oxime :



Le dimère disparaît deux fois plus vite que son monomère. Les courbes proposées correspondent à l'évolution apparente des concentrations [301] [180] mais il a fallu recourir à l'ordinateur pour connaître les constantes de vitesse réelles, travail qui est en voie d'achèvement.

Les paramètres thermodynamiques calculés (relation d'Arrhénius, formule d'Eyring ..) d'après les constantes réelles permettent de proposer le schéma énergétique suivant [307] :



Paramètres associés à :

$$\begin{aligned}
 & k_2 \\
 \Delta G^\ddagger &= 20,4 \text{ kcal/mole} \\
 \Delta S^\ddagger &= -7,55 \text{ cal/mole.d}^0 \\
 \Delta H^\ddagger &= 18 \text{ kcal/mole}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & k_3 \\
 \Delta G^\ddagger &= 24,25 \text{ kcal/mole} \\
 \Delta S^\ddagger &= -65 \text{ cal/mole.d}^0 \\
 \Delta H^\ddagger &= 3,64 \text{ kcal/mole}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & k_{-2} \\
 \Delta G^\ddagger &= 18,86 \text{ kcal/mole} \\
 \Delta S^\ddagger &= -43,5 \text{ cal/mole.d}^0 \\
 \Delta H^\ddagger &= 5 \text{ kcal/mole}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \Delta G_0 &= 1,9 \text{ kcal/mole} \\
 \Delta S_0 &= +35,3 \text{ cal/mole.d}^0 \\
 \Delta H_0 &= 13,32 \text{ kcal/mole}
 \end{aligned}$$

Figure 20

La constante d'équilibre K dimère $\rightleftharpoons$ monomère est très sensible à la température du fait de l'importance des facteurs entropiques.

II.4.2.- Mise en évidence des dimères chloronitroso.

La chloration du mélange des oximes *syn* (8) et *anti* (9) de l'anhydro-2,5-ribose fournit après dégazage et passage à sec le chlorure d'oxime (24) ; il se trouve sous forme *anti s-cis* qui est de règle avec les chlorures d'oximes [268] [269]. Son spectre de RMN. (voir Fig. 21, p. 158) présente le pic de l'hydroxyle et le système coutumier, très simple, des protons de l'enveloppe : H-C3 couplé avec H-C2 et H-C4, lui-même couplé avec H_a-C5 le proton *endo* et H_b-C5 le proton *exo*.

Pour observer les intermédiaires chloronitroso, dimères et monomères, il faut prendre certaines précautions : la chloration est effectuée en milieu chlorure de méthylène entre -20° et -40° jusqu'à ce que la coloration bleue due au monomère se développe puis passe au vert par saturation de chlore (≈ 5 minutes). La solution redevient bleue pendant le dégazage puis est rapidement évaporée sous vide à 0° . Le résidu solide obtenu est mis en solution dans CDCl_3 et placé dans la sonde du spectrographe de RMN. maintenue à -20° ; nous observons un mélange comportant quelque 50% de chlorure d'oxime (24). Si nous opérons avec le maximum de célérité dans 0,5 ml de CDCl_3 , la quantité de chlorure d'oxime est réduite (de 0 à 20%). Par contre ce n'est pas un unique doublet attribuable à un seul dimère que nous observons comme *Tronchet et Le-Hong* mais trois doublets d'intensité différente, massés vers τ 3,35, correspondant aux protons H-Cl de chacun des trois dimères de configuration absolue (RR), (SS) et (RS) selon la convention de l'IUPAC [267] (voir Fig. 22, p. 159). Nous avons appelé ces trois doublets BD, CG et EI.

La construction de modèles de *Dreiding* permet de voir qu'il n'y a qu'un dimère hétérogène car le dimère (RS) et le dimère (SR), superposables, ne constituent en fait qu'un seul et même composé. D'autre part les modèles indiquent aussi qu'il existe un axe de symétrie C_2 perpendiculaire au plan de la double liaison N=N dans les dimères homogènes (RR) et (SS) et

Fig. 21. Spectre de RMN. de (24) dans CDCl_3 (90 MHz, 10 ppm et expansion à 300 Hz).

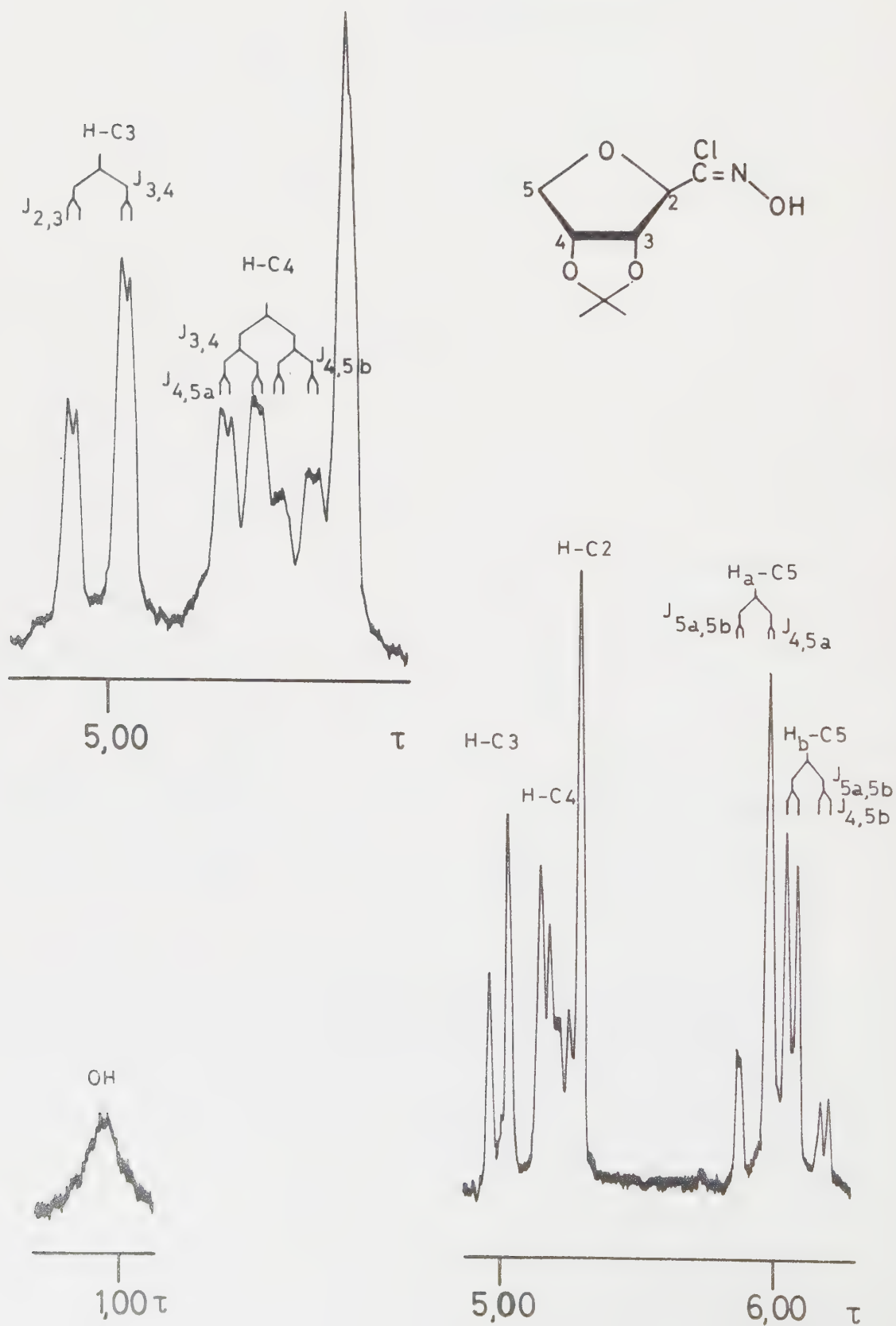
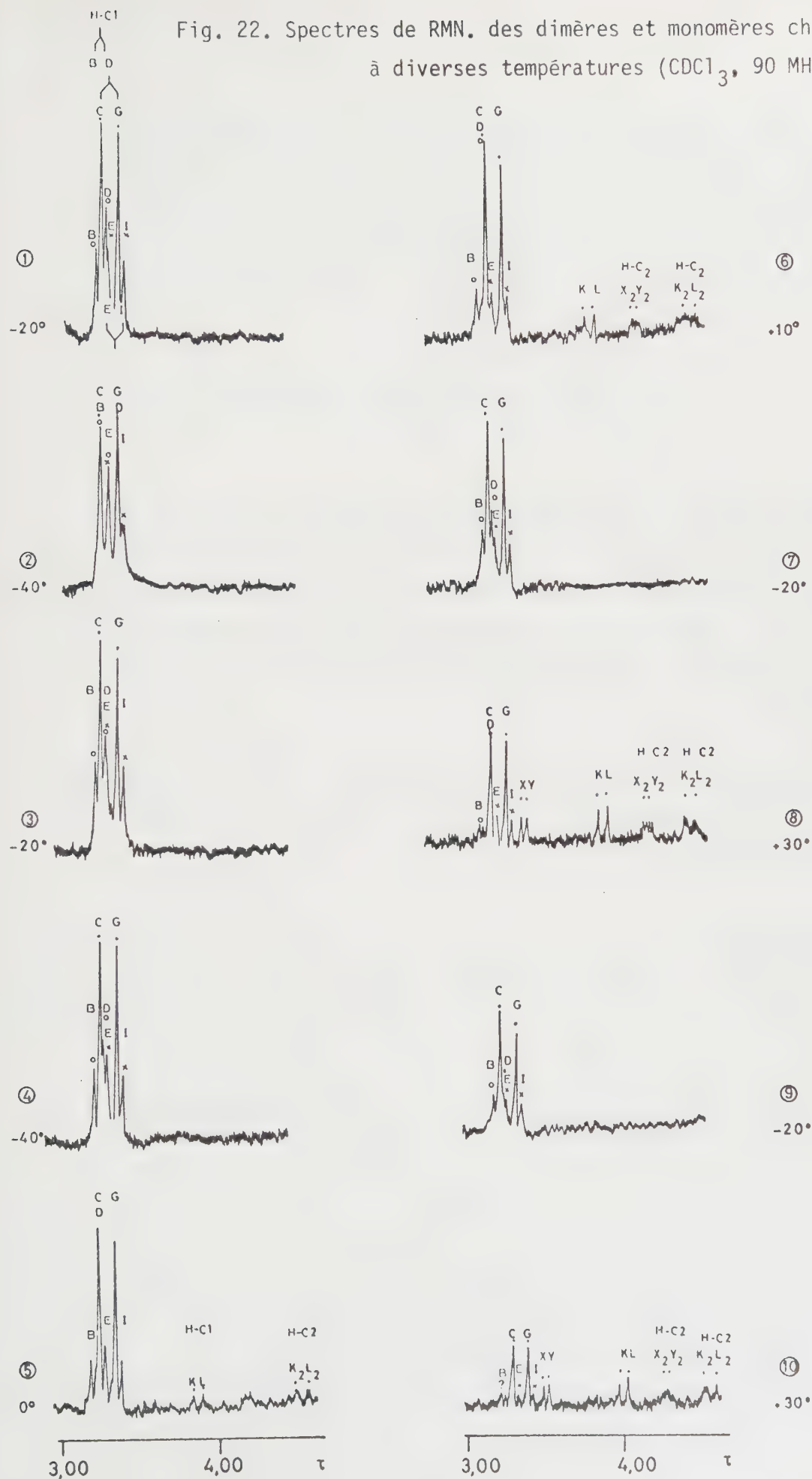


Fig. 22. Spectres de RMN. des dimères et monomères chloronitroso
à diverses températures (CDCl_3 , 90 MHz).

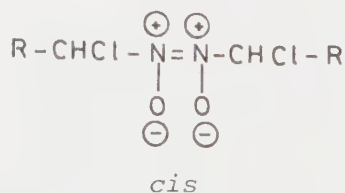
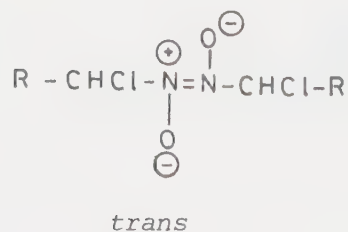


qu'il est donc normal que les deux protons H-C1 de chacun de ces dimères soient équivalents. Par contre, les protons H-C1 du dimère (RS) ne devraient pas, en principe, être équivalents (pas d'axe, ni de plan de symétrie) mais ils semblent l'être par hasard ; des expansions de spectres à 90 MHz (1 Hz = 0,15 cm) et à 100 MHz (1 Hz = 0,2 cm), à des températures variant entre -50 et +30° ne permettent pas de mettre en évidence la présence d'un quatrième doublet d'intensité correcte avec une constante de couplage $J_{1,2}$ comprise entre 4 et 9 Hz (voir Fig. 22, p. 159).

Les protons H-C2 se trouvent dans la région de τ 5,40 ; la double résonance a permis une attribution sûre pour CG et EI seulement. Le spectre de CG, dimère majoritaire, a d'ailleurs pu être entièrement calculé. L'irradiation des protons H-C2 de CG et EI amène une simplification du massif des H-C1 mais aucun pic nouveau ne se laisse deviner.

A signaler que *Tronchet et Le-Hong* n'ont pas essayé d'attribuer une configuration absolue au dimère unique obtenu dans chacune de leurs quatre séries.

En solution dans les solvants organiques les dimères C-nitroso *trans* sont les seuls stables [296] aussi avons-nous adopté cette formulation d'ailleurs très vraisemblable, dans le cas des dérivés chloronitroso :



En IR. les pics caractéristiques des dimères *trans* se trouvent dans la région 7,70-8,50 μm donc dissimulés dans "l'empreinte digitale", ceux des dimères *cis* se présentent comme un doublet entre 7,1-7,5 et 7,48-7,58 μm [296] [299] [308]. Dans notre cas, le spectre IR. dans le bromure

de potassium semble posséder un pic à $8,15\ \mu\text{m}$ plus accentué que dans le chlorure d'oxime ce qui serait en faveur de dimères *trans* également à l'état cristallin. De toute façon, ce spectre, malgré la rapidité du travail indique que le composé est mélangé à du chlorure d'oxime (pic $\text{C}=\text{N}$ à $6,13\ \mu\text{m}$).

II.4.3.- Mise en évidence des monomères chloronitroso.

Il apparaît à l'examen de la figure 22 que dès que nous atteignons 0 à $+10^\circ$, nous observons l'apparition à $\tau = 3,96$ d'un nouveau doublet que nous avons baptisé KL et à $+20^\circ$ celle d'un deuxième doublet XY à $\tau 3,48$. Ces deux nouveaux doublets correspondent aux protons $\text{H}-\text{Cl}$ des monomères chloronitroso (R) et (S) ; cette attribution est basée à la fois sur le fait que ces signaux sont plus blindés que ceux des dimères [297] et qu'ils disparaissent à nouveau lorsque la température est abaissée. Ce phénomène se reproduit à chaque augmentation et à chaque abaissement de la température. La coloration bleue, propre aux monomères [296-200] [308] s'accroît en effet avec l'élévation de la température. Les protons $\text{H}-\text{C}2$ des monomères se devinent vers $\tau 4,3$ et $4,6$.

Une autre preuve de l'existence des monomères est fournie par l'enregistrement d'un spectre IR. ; le milieu réactionnel après chloration en solution dans le tétrachloréthylène, solvant choisi pour son absence de pic entre 6 et $7\ \mu\text{m}$, laisse voir (cellule AgCl) un petit doublet à $6,31$ - $6,35\ \mu\text{m}$, doublet caractéristique des monomères C-nitroso [296] [299] et que Le-Hong a mis en évidence dans les monomères *gem*-chloronitroso [125] [301] [180].. A vrai dire, le rayonnement IR. accélère la transformation en chlorure d'oxime et le pic dû au $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ est aussi net que le doublet des monomères.

II.4.4.- Equilibration dimères $\rightleftharpoons$ monomères.

Tronchet et Le-Hong ont prouvé cette équilibration par une mesure de la masse moléculaire d'une solution de dérivés fraîchement chlorés : la masse est de 343 alors que celle du monomère est de 251 [301] [180].

Par UV. nous avons observé à 317 nm une disparition ultra-rapide de cette absorption. Cette bande est caractéristique des dimères ($\epsilon \approx 10\ 000$) [308] et elle proviendrait d'une transition $\pi \rightarrow \pi^*$; les monomères absorbent aussi à 317 nm mais leur coefficient est très faible ($\epsilon \approx 80$) [296]. Ce phénomène rapide (≈ 90 secondes) correspond à l'établissement de la couleur bleue (transition $n \rightarrow \pi^*$ des électrons de l'azote des monomères [296]). Après ces 90 secondes la vitesse de disparition des dimères se ralentit beaucoup : on est en présence de leur transformation prototropique en chlorure d'oxime. Si la cuve de quartz est refroidie à -20° , l'absorption à 317 nm augmente brutalement pour décroître rapidement à nouveau.

Par RMN. il est aisé de constater que l'équilibre dimères $\rightleftharpoons$ monomères est très sensible à la température (voir Fig. 22, p. 159), ce qui est normal étant donné l'importance des facteurs entropiques [301] [180] [307] ; cet équilibre est absolument réversible. En montant puis descendant la température, la distribution respective de chacun des dimères redevient la même, compte tenu évidemment de la quantité de chlorure d'oxime (24) formé irréversiblement, ainsi que le démontre le tableau 27, p. 163).

Comme il était impossible d'intégrer chaque signal dans le massif des dimères, nous avons mesuré le pic externe de chaque doublet soit B, G et I ; les protons H-C2 étant assez éloignés (≈ 2 ppm) le "slanting" ne devrait pas fausser le résultat. Pour les monomères et pour le proton H-C3 du chlorure d'oxime nous avons aussi mesuré la hauteur des deux

Mesure	Température sonde RMN. (durée min).	% dimères			% monomères		% chlorure d'oxime.
		BD	CG	EI	XY	KL	
1	-20 ⁰	24	53,5	22,5	-	-	0
2	-10 ⁰	21	54,5	19	-	-	5,5
3	0 ⁰	14,5	47,5	14	-	4,5	19,5
4	+10 ⁰	13,5	47	11	-	5	23,5
5	+20 ⁰	10	42,5	10,5	5,5	7	24,5
6	+20 ⁰ (6')	8,5	37,5	10	7	7	30
7	+10 ⁰	10,5	42	11,5	-	5,5	30,5
8	+20 ⁰ (1')	10	36	9,5	4,5	6,5	33,5
9	+20 ⁰ (6')	7	32	7,5	7	6,5	40
10	+30 ⁰ (1')	5,5	28	7	7	8	44,5
11	+30 ⁰ (6')	4,5	24	5,5	7,5	8	50,5
12	-20 ⁰	10,5	27,5	8,5	-	-	53,5
13	+30 ⁰	4	16,5	4	6	6,5	63
14	+30 ⁰ (7')	3	13,5	4	5	5	69,5
15	+30 ⁰ (12')	1	10,5	2	4	4,5	78
16	+30 ⁰ (17')	0	7	3	4,5	5,5	80
17	+30 ⁰ (20')	0	5,5	0	4	0	90,5

Tableau 27

pics de chaque doublet puis divisé par deux. Le total de chaque lot de mesures est amené à 100% et le pourcentage respectif de chacun des dérivés est recalculé sur cette base. La méthode est évidemment assez imprécise, surtout pour le chlorure d'oxime qui présente un minuscule couplage au niveau de H-C3.

Faire des cinétiques valables avec une méthode aussi grossière n'est pas possible. Cependant, le tableau 27 nous fournit des renseignements intéressants : entre +20 et +10⁰ (mesures 6 et 7) par exemple, nous relevons une diminution du monomère KL de 1,5% et la disparition du monomère XY qui valait 7% ; or les dimères augmentent : BD de 2%, CG de 4,5% et EI de 1,5%, ce qui est en faveur d'un couple formé par le dimère homogène CG et le monomère XY.

Le-Hong a montré que la constante d'équilibre K (dimère $\rightleftharpoons$ monomère) est sensible à la polarité des solvants et particulièrement élevée dans le tétrachloroéthylène [180]. Dans notre série, l'utilisation de ce solvant permet d'augmenter le taux des monomères : XY passe à 16% et KL à 13% pour une température de 30⁰. Malheureusement des problèmes techniques (solubilité médiocre, massif compact des protons H-Cl des dimères) ne nous ont pas permis de tirer beaucoup d'enseignements de cet essai. XY semble, ici aussi, être en équilibre avec le dimère majoritaire CG.

II.4.5.- Configuration absolue des dimères et monomères *gem*-chloronitroso.

La constante de couplage $J_{1,2}$ du dimère CG ne varie pas avec la température alors que celle de EI et de BD et celles des monomères changent légèrement (voir tableau 28, page suivante). Le doublet de BD ne peut se

distinguer qu'à partir de -20° par suite d'un modique déplacement de CG et de EI vers les champs élevés.

Température sonde RMN.	$J_{1,2}$ dimères			$J_{1,2}$ monomères	
	BD	CG	EI	XY	KL
-50	?	9,0	7,5	-	-
-40	?	9,0	8,3	-	-
-30	?	9,0	8,6	-	-
-20	5,4	9,0	9,0	-	-
-10	5,3	9,0	9,0	-	-
0	5,0	9,0	9,0	-	5,3
+10	-	9,0	9,0	-	5,2
+20	5,0	9,0	9,0	3,2	5,2
+30	5,3	9,0	9,0	3,0	5,0

Tableau 28

CG et EI ont une conformation antiparallèle presque pure au niveau C1-C2 avec leur 9,0 Hz de couplage. La grande ressemblance entre les dimères homogènes (RR) et (SS) (même axe de symétrie) devrait avoir pour conséquence une conformation identique. Comme CG est un dimère homogène (voir II.4.4.-), EI pourrait être l'autre dimère homogène, et BD le dimère (RS). L'autre possibilité serait que EI et BD soient chacun la partie (R) et (S) de (RS) et que CG corresponde aux dimères (SS) et (RR) confondus ; ceci est improbable, EI et BD étant parfois assez différents (11 contre 17%, 13 contre 23%). Mais cette éventualité ne peut pas être exclue pour le moment étant donné l'imprécision de nos mesures.

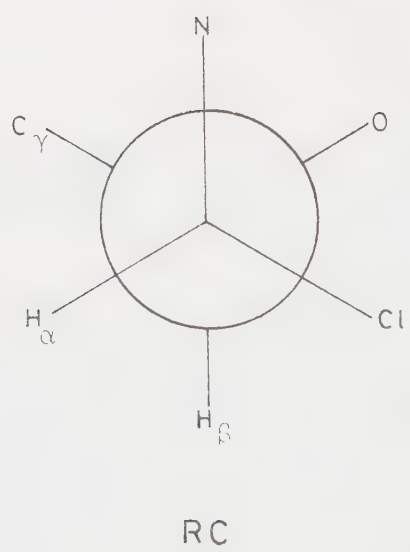
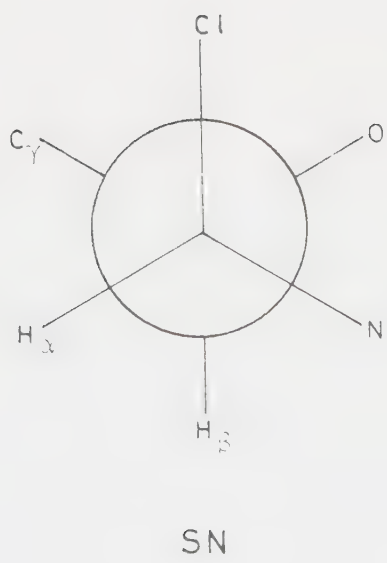
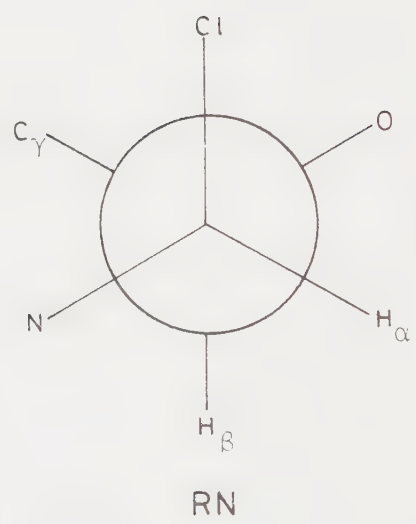
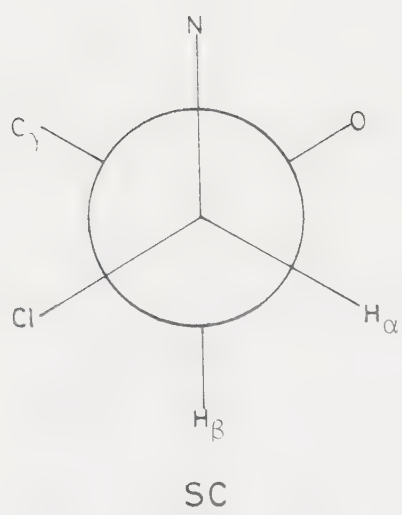
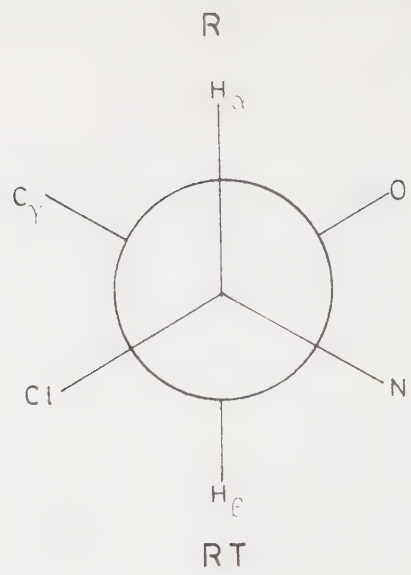
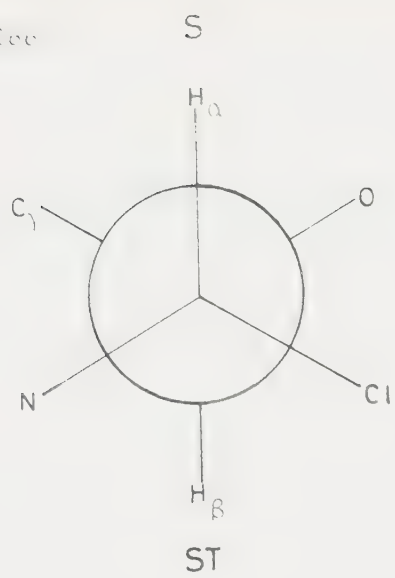


Tableau 29

Pour chaque moitié de dimère (R) ou (S) et pour chaque monomère (R) ou (S) l'équilibre conformationnel au niveau C1-C2 est un mélange des rotamères décalés classiques, dessinés dans le tableau 29, p. 166.

La courbe de *Karplus* nous fournit une valeur de 2,0 Hz pour J_{gauche} , de 9,2 Hz pour $J_{\text{antiparallèle}}$. Dans les produits de *Le-Hong* $J_{1,2}$ oscille entre 9,5 et 9,7 Hz pour les monomères, entre 9,75 et 10 pour les dimères [301] [180]. Nous allons donc admettre :

$$\begin{aligned} &2,0 \text{ Hz pour } J_{\text{gauche}} \\ &10,0 \text{ Hz pour } J_{\text{antiparallèle}} \end{aligned}$$

La population p en conformère antiparallèle ST et RT figure dans le tableau 30, après utilisation de la formule :

$$J_{1,2}^{\text{obs}} = p \cdot 10 + (1-p) \cdot 2$$

Produit	p (à $+30^\circ$)
BD	0,41
CG	0,88
EI	0,88
XY	0,13
KL	0,38

Tableau 30

CG et EI possèdent 88% de conformère antiparallèle et 12% seulement de conformères *gauches*. Il est probable que SC et RC soient peu favorisées par rapport aux deux autres formes *gauches* SN et RN pour des raisons énergétiques et stériques ($2,6 \text{ \AA}$ entre l'oxygène du cycle et l'oxygène

du groupement NO placé en *trans* par rapport au brome (S) ou par rapport au H-C_α (R)).

L'anisotropie du chlore n'est pas le seul élément qui influence les protons et leurs déplacements chimiques. L'oxygène chargé des dimères vient perturber l'effet du chlore et une tentative d'application de la formule de *Narasimhan* [305] (voir p. 141) s'est soldée par un échec. Dans les monomères, nous ne connaissons que les déplacements chimiques de H-Cl et de H-C2 et de tels calculs ne sont donc pas possibles.

La bromation des hydrazones et la chloration des oximes suivent le même mécanisme $\text{S}_\text{E}2'$ (voir II.5.-), il est donc logique de supposer que dans les deux cas la configuration (S) favorisée dans le cas des hydrazones le sera aussi pour les oximes. Nous allons essayer de vérifier cette hypothèse dans les dérivés chloronitroso de *Tronchet et Le-Hong* qui se trouvent en conformation antiparallèle ($J_{\alpha,\beta}$ compris en 9,5 et 10 Hz) : il s'agit soit de conformères (R) c'est-à-dire RT, soit de conformères (S) c'est-à-dire ST :

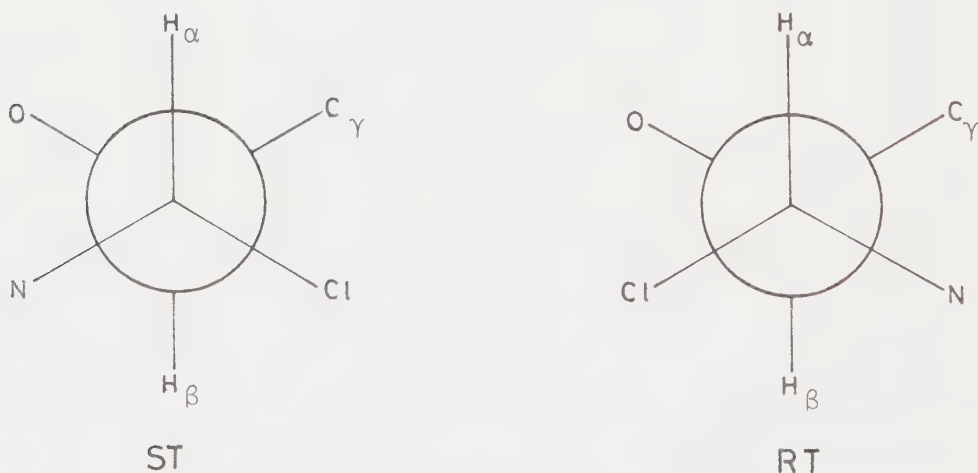


Tableau 31

Il est délicat d'estimer l'effet blindant ou déblindant que peut exercer un groupement nitroso ; par analogie avec des études effectuées sur N-nitrosamines [310] nous pouvons admettre que les protons situés en-

dessus ou en-dessous de la double liaison $N=O$ sont blindés. D'autre part l'anisotropie magnétique du chlore est moindre que celle du brome, nous devrions donc pouvoir faire nos attributions en comparant monomère chloronitroso [125] [121] [301] [180] et dérivé *gem*-bromoazo [125] [285] voir tableau 32, p. 170).

Le proton $H-C_Y$ en configuration RT (voir tableau 31, p. 168) ne subit guère que l'effet du groupe $N=O$ donc un effet sans doute blindant. En configuration ST, c'est le chlore qui exerce seul son effet déblindant. Or nous observons dans le tableau 32 un blindage de 0,13 ppm du monomère chloronitroso par rapport au *gem*-bromoazo (S) (dérivé 0-méthyl-3-xylo), un déblindage de -0,15 ppm par rapport à l'oxime *syn* correspondante. Les valeurs sont similaires pour l'analogue 0-benzyl-3-xylo. Les diastéréoisomères isolés après chloration d'oximes *xylo* sont donc bien de configuration (S). Au niveau de $H-C_\alpha$ et $H-C_\beta$ les effets sont trop complexes pour en tirer des renseignements.

Nous ne connaissons malheureusement que les τ $H-C_\alpha$ et $H-C_\beta$ de nos deux monomères XY et KL ; de plus leur faible constante de couplage $J_{1,2}$ - respectivement 3,0 et 5,0 Hz à $+30^\circ$ - complique encore le raisonnement par l'importance des formes *gauches* : 87% pour XY et 62% pour KL. Dans les conformères RN et SN l'effet blindant du groupement $N=O$ sur $H-C_\beta$ est identique, ce qui devrait donner un $H-C_\beta$ plus blindé en XY qu'en KL : ce n'est pas le cas. Les formes SC et RC, dans lesquelles le chlore exerce son effet déblindant sur $H-C_\beta$, doivent être représentées de manière inégale en configuration (R) ou (S).

En admettant que $H-C_\alpha$ de XY et KL subisse des influences assez comparables à celles du monomère chloronitroso de la série 0-méthyl-3-xylo, XY devrait avoir la même configuration que le dérivé *gem*-bromoazo (16) c'est-à-dire (S) puisqu'il n'y a que 0,16 ppm de différence au niveau de leurs protons $H-C_\alpha$ contre 0,19 pour les dérivés 0-méthyl-3-xylo. D'autre part XY et KL ont des constantes de couplage $J_{1,2}$ assez proches

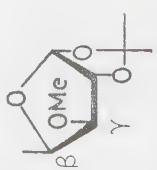
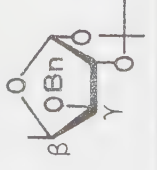
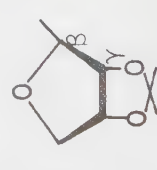
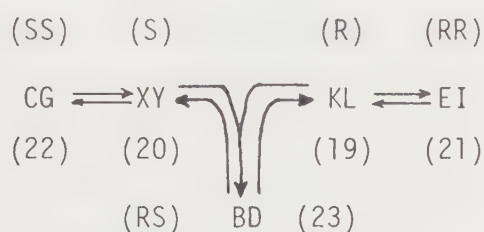
Substrat	Gem-bromoazo τ		τ gem chloronitroso-troso	τ oxime <i>syn</i>	$\Delta \tau$ chloronitroso-bromoazo (S)
	(S)	(R)			
	H-C $_{\alpha}$	3,65	4,19	2,57	+ 0,19
	H-C $_{\beta}$	5,16	5,28	5,26	+ 0,26
	H-C $_{\gamma}$	5,91	6,04	6,19	+ 0,13
	H-C $_{\alpha}$	3,94	4,41	2,38	+ 0,47
	H-C $_{\beta}$	4,98	5,29	5,20	+ 0,31
	H-C $_{\gamma}$	5,64	5,80	5,92	+ 0,16
	(16)	(15)	XY KL	(8)	XY - azo (S) KL - azo (S)
	H-C $_{\alpha}$	3,94	3,52	2,67	+ 0,35
	H-C $_{\beta}$	5,08	4,31	5,36	- 0,54
	H-C $_{\gamma}$	4,87	?	5,03	?

Tableau 32

de celles de (15) et (16) les dérivés *gem*-bromoazo, quoique un peu plus faibles par suite d'une plus forte contribution des formes *gauches* ; XY avec son $J_{1,2}$ de 3,0 Hz correspondrait à l'azo (S) ($J_{1,2} = 3,7$ Hz), KL avec son $J_{1,2}$ de 5,0 Hz à l'azo (R) ($J_{1,2} = 7,0$ Hz).

Le dimère homogène CG étant en équilibre avec XY le probable monomère (S), EI serait en équilibre avec KL le monomère (R), et BD, dimère (RS), en équilibre avec XY et KL :



En calculant la quantité de monomère (R) et (S) contenue à la fois par les divers dimères à -20° nous l'estimons à quelque :

66% de configuration (S)
34% de configuration (R)

ce qui n'est pas très éloigné de ce que nous avons obtenu lors de la bromation de notre hydrazone.

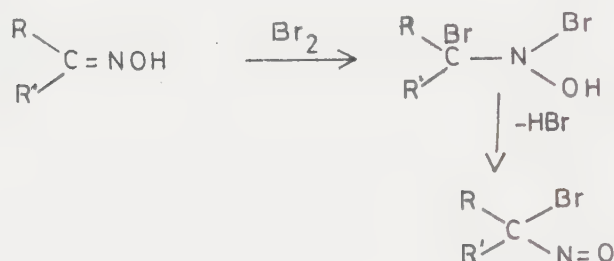
Une petite partie de cette étude concernant la chloration de l'oxime (8) + (9) a paru récemment [312].

II.5.- MECANISME ET STEREOCHIMIE DE L'HALOGENATION.

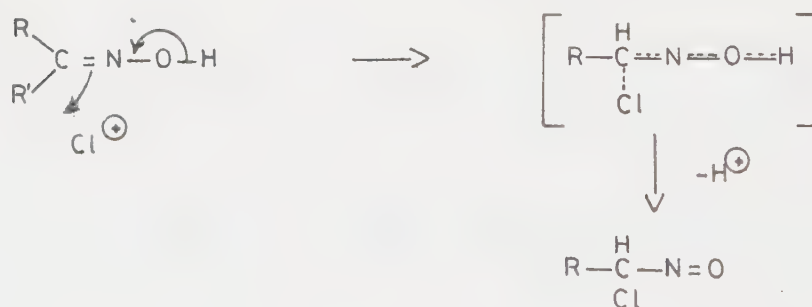
Les intermédiaires (R) et (S) *gem*-bromoazo, détectés pour la première fois tant par Baehler [125] [285] que par nous-mêmes [285], sont une preuve de l'exactitude du mécanisme S_E2' proposé par Scott et Hegarty

[279-281] [283]. L'isomère (S) est toujours prépondérant.

La chloration des oximes pourrait, *a priori*, s'effectuer soit par un mécanisme S_E2' , soit par addition de l'halogène sur la double liaison C=N [311] :



Les O-méthylloximes, évidemment dépourvues de proton sur C_α , sont réfractaires à la chloration électrophile classique des oximes alors que la chloration nucléophile à partir des O-méthylhydroxamates est possible [125] [121] [301] [180], ce qui prouve que le chlorure d'O-méthyl-hydroxymoyl est stable et que, s'il ne se forme pas par chloration électrophile, c'est que l'énergie d'activation de la réaction est trop élevée. Le mécanisme S_E2' est donc là aussi valable :



Pour l'étude de la bromation des hydrazones il est difficile d'utiliser les valeurs conformationnelles déterminées par RMN. dans le CDCl_3 (voir I.5.4.-). Nous avons donc effectué des spectres de notre hydrazone (7) dans CD_3COOD 70% le solvant de bromation; la constante de couplage $J_{1,2}$ y est moins élevée, ce qui indique une valeur plus faible de la population p du conformère antiparallèle dans l'hydrazone (7) :

$$\begin{array}{lll}
 \text{à } +35^{\circ} & J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz} & p = 0,11 \\
 \text{à } 0^{\circ} & J_{1,2} = 3,5 \text{ Hz} & p = 0,07 \\
 \text{à } -10^{\circ} & J_{1,2} = 3,1 \text{ Hz} & p = 0,014.
 \end{array}$$

Dans le tableau 33, p.174 nous avons signalé les conformations déterminées par *Tronchet et Baehler* sur trois hydrazones *syn* en solution chloroformique [170]. Il convient simplement de se rappeler que l'acide acétique 70% diminue vraisemblablement dans ces cas aussi, le taux de conformère *p*. Les formes *anti* ne sont pas détectables en solution, à l'exception d'un petit 10% que nous négligeons dans l'hydrazone *galacto*. Ce tableau comporte, outre la position de l'équilibre conformationnel de notre hydrazone (7), la configuration qui serait obtenue au niveau du nouveau carbone asymétrique, le carbone C_{α} , soit par une attaque arrière, soit par une attaque avant du brome par rapport au plan de l'ancienne liaison $\pi C_{\alpha}-N_{\alpha}$. Si l'halogène approche du côté de l'oxygène furannosique nous parlerons d'une attaque arrière, s'il approche du côté du carbone C_{γ} d'une attaque avant. Pour les divers conformères il est toujours possible de définir le type avant ou arrière de chaque approche.

Dans les dérivés *xylo* et *galacto* une attaque par l'avant est d'autant plus défavorisée que le substituant en C_{γ} est volumineux, et cela surtout en conformation antiparallèle. Il est donc probable que la forme *gauche* avec l'oxygène éclipsé est rapidement bromée par l'arrière ; la petite fraction aboutissant à la configuration (R) est bromée soit par l'avant en conformation *gauche*, soit plus probablement par l'arrière en conformation antiparallèle. Dans le cas du dérivé *galacto* une attaque arrière ou avant est possible sur le conformère *gauche* avec C_{γ} éclipsé par la double liaison.

Les deux faces de notre hydrazone (7) en conformation antiparallèle sont d'une accessibilité très voisine mais nous avons vu que dans les conditions de la bromation le pourcentage de ce conformère était très réduit.

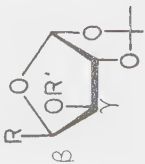
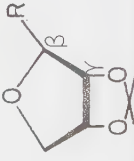
Substrat	Conformère (CDCl ₃)	%	Attaque		Rapport <i>gem</i> -bromo-azo (R)/(S)	Température Bromation
			Avant	Arrière		
	antiparallèle	51	(S)	(R)	} 10/90 R' = Bn 15/85 R' = Me	0°
	gauche*	49	(R)	(S)		0°
	antiparallèle	43	(S)	(R)	} 20/80	0°
	gauches	57	(R)* (R)†	(S)* (S)†		
	antiparallèle	14	(R)	(S)	28/72 22/78	0°
	gauche*	86	(S)	(R)		-16°

Tableau 33

R = -CH=N-NH-C₆H₄-NO₂.
* = conformère avec O éclipsé.
† = conformère avec C_γ éclipsé.

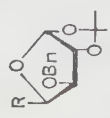
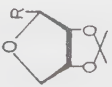
Substrat syn/anti	Conform. éclipsé Antipar. C %	Attaque		Conform. éclipsé A %	Attaque		Conform. décalé D %	Attaque		Conform. décalé E %	Attaque		Conform. décalé F %	Attaque		
		Avant	Arrière		Avant	Arrière		Avant	Arrière		Avant	Arrière		Avant	Arrière	
 syn : 48 anti : 52	48 syn 15 anti	(S) (S)	(R) (R)	52 -	(R) (S)	(S) (S)	- -			- +++	(S) (R)	(R) (R)	- +++	(S) (S)	(R) (R)	syn anti
 syn : 70 anti : 30	48 syn 17 anti	(S) (S)	(R) (R)	52 -	(R) (S)	(S) (S)	- -			- +++	(S) (R)	(R) (R)	- +++	(S) (S)	(R) (R)	syn anti
 syn : 69 anti : 31	15 syn + anti	(R) (R)	(S) (S)	85 +	(S) (R)	(S) (R)	- +	(S) (R)	(R) (R)	- +++	(R) (S)	(S) (S)	- +++	(R) (S)	(S) (S)	syn anti

Tableau 34

R = CH-NOH

Note : pour la dénomination des rotamères voir tableau 10, p. 100

La forme *gauche* est un peu plus accessible par l'arrière que par l'avant mais le rapport (R)/(S) ne reflète pas cette très légère différence. Peut-être la forme antiparallèle se brome-t-elle beaucoup plus rapidement que la forme *gauche*.

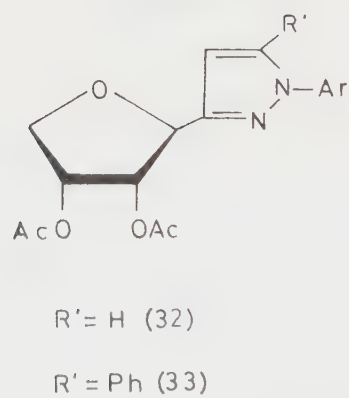
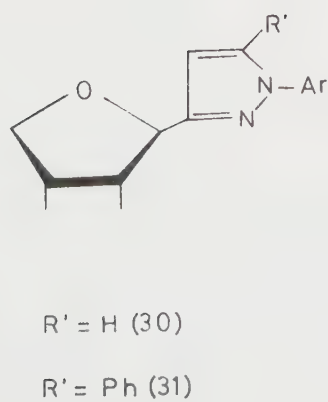
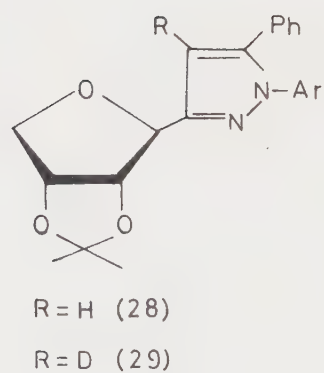
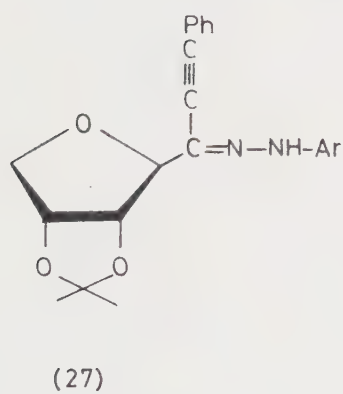
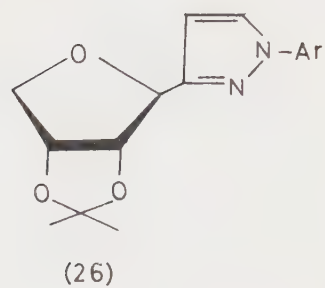
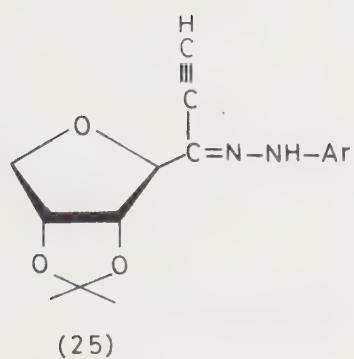
Les conformations calculées pour les oximes dans le CDCl_3 doivent être à peu près valables dans le CD_2Cl_2 , solvant de chloration. D'ailleurs nous avons effectué sur notre oxime des chlurations dans ces deux solvants sans relever de grosses différences dans le taux des dimères formés. Les oximes *xylo* de *Le-Hong* [180] et notre oxime sont en équilibre *syn/anti*. Dans le tableau 34, p. 175 nous avons signalé le pourcentage de conformères pour chaque forme avec la configuration obtenue sur le carbone C_α après une attaque avant ou arrière du chlore. Dans les dérivés *xylo* seule la configuration (S) est obtenue : les isomères *syn* en conformation *gauche* A par une attaque arrière (voir dénominations des rotamères, tableau 10, p. 100) et les isomères *anti* en conformation F par une attaque avant peuvent seules y conduire, étant entendu que les attaques avant sont assez difficiles sauf pour le rotamère F. Une rééquilibration des conformères est évidemment possible.

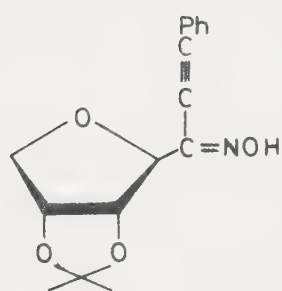
Avec notre oxime *ribo* la face avant est presque aussi accessible que l'arrière. Il est possible que la chloration s'effectue principalement par l'intermédiaire de la forme *anti* car nous avons observé :

- qu'un mélange (8) + (9) (*syn* + *anti*) se chlore en environ deux minutes ;
- que (8), l'oxime *syn* se chlore en plus de cinq minutes et après isomérisation *syn anti* (RMN.) ;
- que (9) l'oxime *anti* se chlore totalement en quelques secondes.

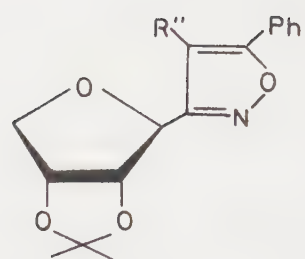
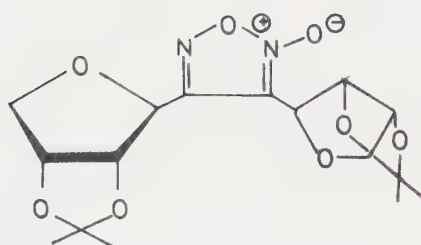
Ces hypothèses illustrent l'intérêt que pourrait présenter l'étude de l'équilibre conformationnel appliquée aux produits de départ - hydrazones ou oximes - dans des synthèses à faible énergie d'activation où les états de transition seraient "reactants like".

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III

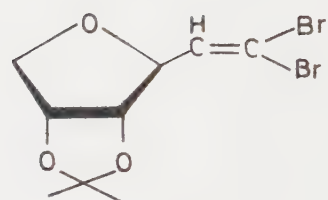




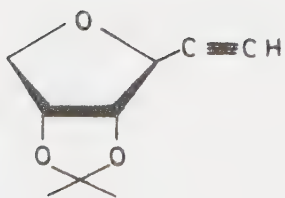
(34)

 $R'' = H$ (35) $R'' = D$ (36)

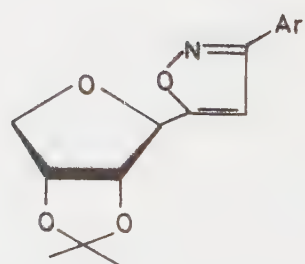
(37)



(38)



(39)



(40)



CHAPITRE III

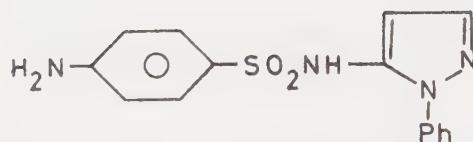
ANALOGUES DE LA PYRAZOMYCINE ET C-NUCLEOSIDES ISOXAZOLIQUES.

ETUDE D'UN MECANISME CONCURRENT DE LA

CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3.

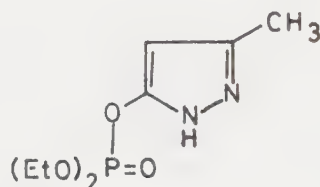
III.1.-INTRODUCTION.

La synthèse de dérivés pyrazoliques est d'un grand intérêt pharmacologique. Des alkylpyrazoles ont prouvé leur activité bactériostatique, bactéricide et fongicide et l'on retrouve ce noyau pyrazole dans l'O-risul [®] par exemple qui est un excellent sulfamidé :



Sulfaphénazol
Orisul [®]

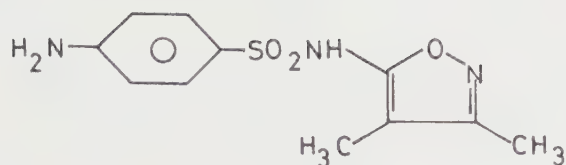
D'autres molécules comportant une base pyrazolique ont un effet sédatif, d'autres encore sont des inhibiteurs de la cholinestérase, souvent trop toxiques d'ailleurs pour un usage autre qu'insecticide :



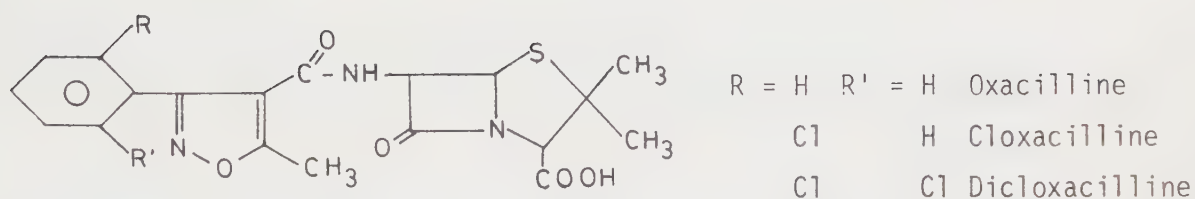
Pyrazoxon [®]

L'isolement en 1969 de la pyrazomycine (voir p. 11) [36], la découverte de son activité antivirale supérieure à celle des autres C-glycosides connus [36] [28] et celle de son activité antitumorale [41] donnent un intérêt tout particulier à la synthèse de C-nucléosides pyrazoliques, analogues plus ou moins proches de la pyrazomycine : une dizaine d'entre eux seront décrits dans les chapitres III, IV et V.

D'autre part, nous avons élaboré des C-nucléosides isoxazoliques d'un intérêt potentiel probablement égal : ce noyau se retrouve entre autre dans le Sulfisoxazole, un sulfamidé d'excrétion rapide, et dans plusieurs pénicillines hémi-synthétiques résistant à l'acidité et à la pénicillina-se :



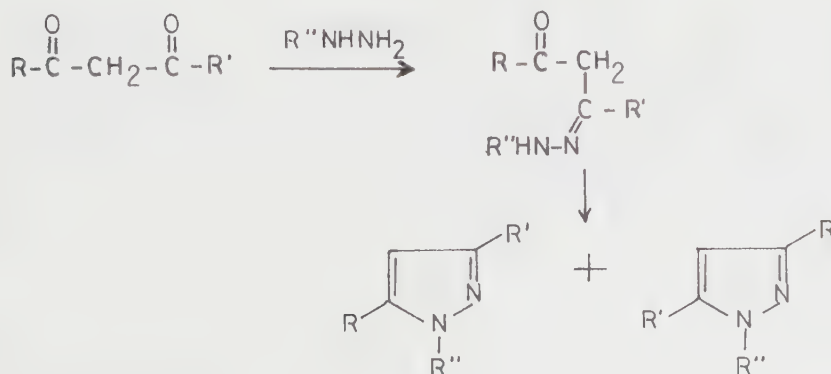
Sulfisoxazole



III.2.- SYNTHÈSE DU NOYAU PYRAZOLE.

III.2.1.- Généralités sur la synthèse du noyau pyrazole.

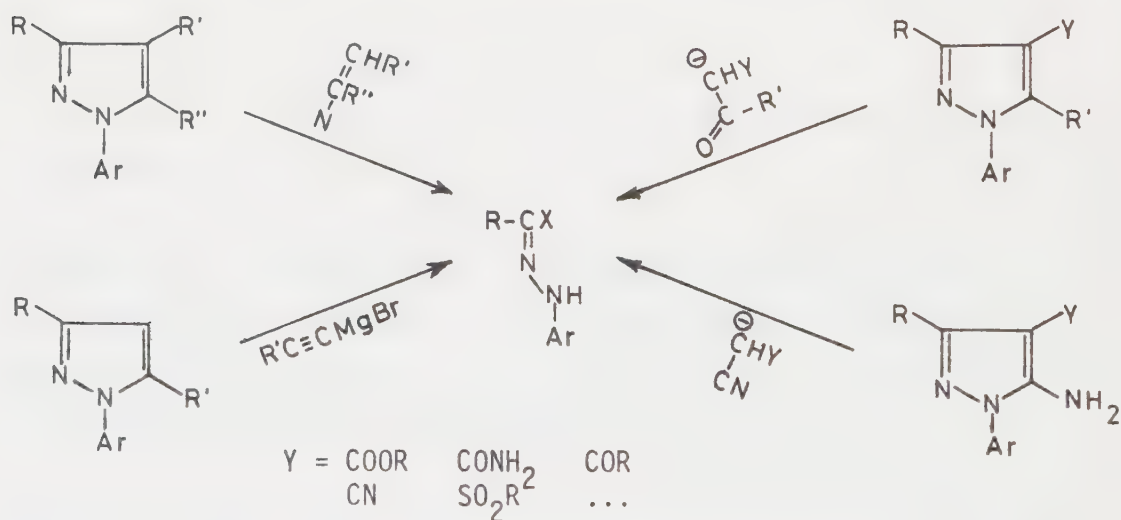
Les voies d'accès aux pyrazoles ont été passées en revue de manière très approfondie vers les années 66 [313] [314]. La méthode la plus générale, et l'une des plus anciennes, consiste à condenser un composé β -dicarbonylé (ou précurseur : éther, énol-éther, acétal ...) avec un dérivé de l'hydrazine [315] [316] :



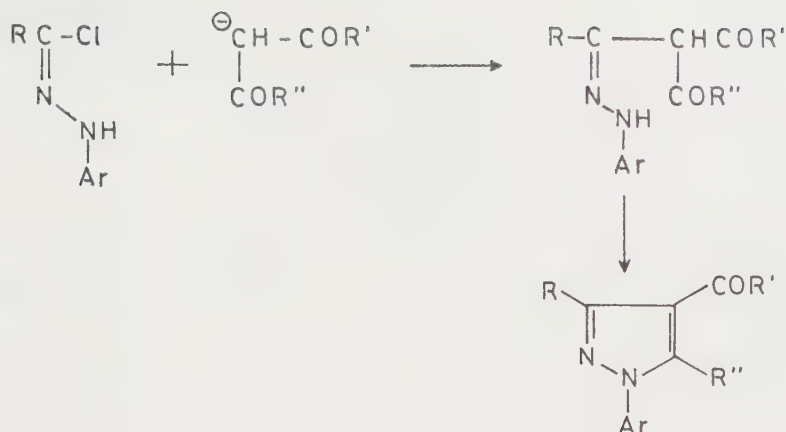
La monohydrazone formée se cyclise spontanément, thermiquement ou encore par acidification du milieu. Suivant le dérivé β -dicarboxylé choisi, on peut dans certains cas orienter la réaction : les énoles et les énoles de l'hydroxyméthylèneacétone, les β -chlorovinylcétone ne donnent en général qu'un isomère. Dans la règle cependant l'utilisation d'une β -dicétone asymétrique entraîne la formation de 2 pyrazoles.

Les cétones et les aldéhydes porteurs d'un groupement α -éthynyle fournissent aussi des pyrazoles en présence d'hydrazine ou de l'un de ses dérivés.

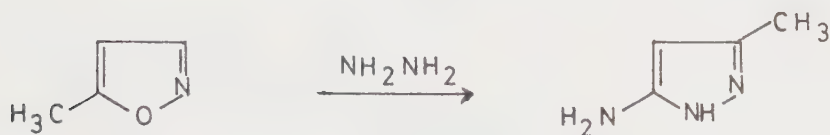
Les halogénures d'hydrazonyle sont des substrats intéressants : ils se cyclisent en pyrazoles par réaction avec une base conjuguée d'acide du carbone [317], avec un réactif de *Grignard* acétylénique [318], avec une ène-amine [319] :



Une hydrazone linéaire, obtenue par substitution de l'halogène, est un intermédiaire logique dans ce genre de réaction. Effectivement *Bianchetti et coll.* ont réussi à en isoler quelques unes en utilisant des bases conjuguées d'acides du carbone [320] :

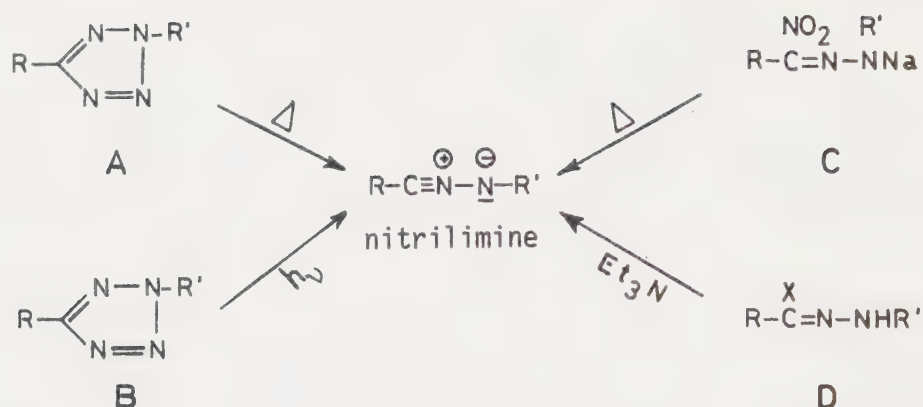


Le chauffage à reflux d'isoxazoles divers en présence d'hydrazine (ou dérivé) entraîne aussi la formation d'un noyau pyrazole :

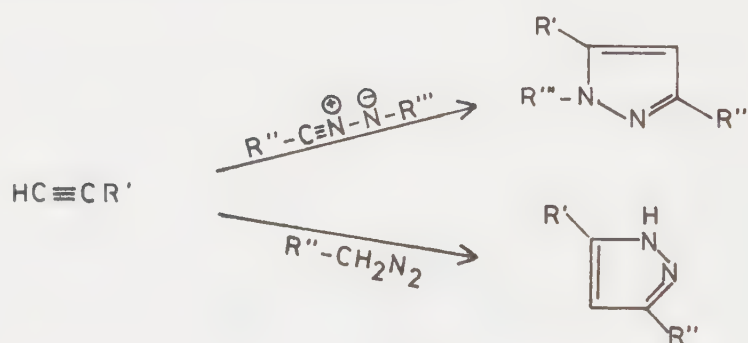


L'aromatisation des pyrazolines par des agents oxydants (brome, KMnO_4 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$...) conduit également aux pyrazoles.

Toutes ces méthodes ont passé au second plan depuis l'avènement de la cycloaddition dipolaire-1,3. Connues depuis longtemps [321], les cycloadditions n'ont trouvé leurs dimensions qu'avec le concept général édifié par *Huisgen* à partir de 1959 [322]. Parmi les dipôles nécessaires à l'élaboration de pyrazoles, les nitrilimines peuvent provenir de la décomposition thermique (A) ou photolytique (B) d'un tétrazole, de la décomposition thermique d'un dérivé d'hydrazone α -nitrée (C) ou par arrachement d'acide halogéné à un halogénure d'hydrazonoyle (D) (voir [323-325], pour revues [326-328]) :

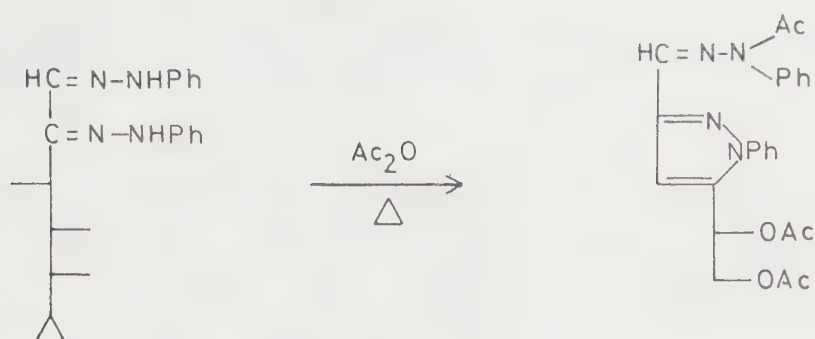


Outre les nitrilimines, les dipôles que sont les diazoalcanes réagissent aussi avec les dipolarophiles acétyléniques pour former des pyrazoles :

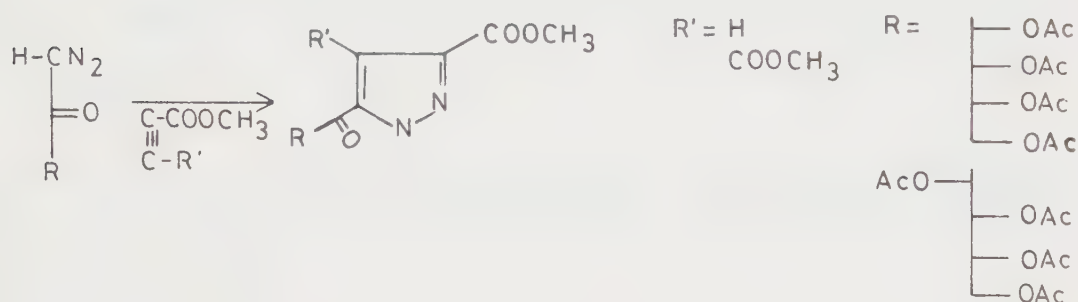


III.2.2.- Généralités sur la synthèse de C-nucléosides pyrazoliques.

La seule technique générale d'accès aux C-nucléosides pyrazoliques jusqu'en 1967 était celle d'El Khadem par cyclisation d'osazones, technique fort limitée, la copule glucidique ne pouvant être que linéaire [50] [51] :

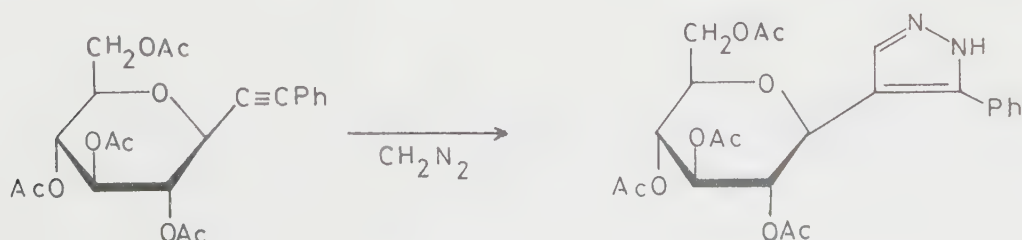


Sprinzl et Farkas introduisent la cycloaddition en 1967 avec un dipôle glucidique, une diazocétone [113] (type bétaine-diazonium selon la définition de *Huisgen*) :



Le produit obtenu porte un carbonyle entre la base et le reste glycosyle ce qui lui confère une structure notablement différente de celle des C-nucléosides naturels usuels.

Acton et coll. reprendront cette technique avec un autre type de substrat, un glycosyl-diazométhane [23]. Le sucre peut aussi jouer le rôle du dipolarophile grâce à un groupement acétylénique et réagir avec le diazométhane [114] :



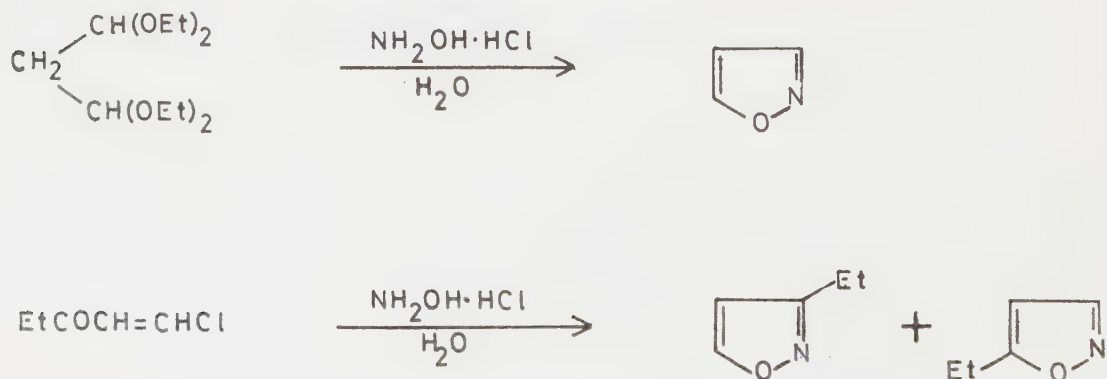
Au Laboratoire, nous avons mis au point, en collaboration avec Jotterand surtout, de nouvelles méthodes pour accéder à ces C-glycosides pyrazoliques :

- par utilisation de réactifs de *Grignard* acétyléniques avec des bromures d'hydrazonoyle [117-120] ;
- par génération *in situ* de glycosyl-nitrilimines à partir de bromures d'hydrazonoyle [123] [119] [124] [125] ; c'est au cours de ces réactions que nous avons mis en évidence un mécanisme concurrent de la cycloaddition [124] [120].

D'autre part Tronchet et Jotterand, après avoir effectué une cycloaddition entre nitrilimine et dipolarophile éthylénique, aromatisent le C-glycoside pyrazolinique obtenu avec du chloranile [123] [119] [158].

III.3.- GENERALITES SUR LA SYNTHÈSE DU NOYAU ISOXAZOLE.

Les méthodes de synthèse du noyau isoxazole se rapprochent de celles du noyau pyrazole ; elles font surtout appel à des condensations entre hydroxylamine et produit β -dicarboxylé (ou l'un de ses précurseurs) [329], entre hydroxylamine et dérivé carbonyle α,β -insaturé avec obtention de 2 isomères [330] :



La méthode de choix est, ici encore, la cycloaddition par génération *in situ* du dipôle, l'oxyde de nitrile, qui réagira avec un alcyne. Nous ne parlerons pas des synthèses souvent spécifiques de l'acide fulminique $\text{HC}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$, connu depuis 1800 [331] mais dont la structure ne sera établie avec certitude qu'en 1946 par *Quilico*. Les homologues supérieurs sont de découverte plus récente : *Werner* en 1894 prépare le premier d'entre eux, l'oxyde de benzonitrile, à partir du chlorure de benzaldoxime ; il l'isole sous forme de son dimère, le diphénylfuroxanne [287]. La capacité d'addition-1,3 de ces oxydes de nitrile est découverte par *Weygand et coll.* [332] mais il faudra attendre les travaux systématiques de *Quilico* [333] (cf revue [334]), de *Grundmann et Grünanger* (cf revue [335]) pour apprécier leur immense intérêt synthétique. Grâce à *Huisgen* enfin, nous savons que les données mécanistiques permettent d'incorporer presque tous les oxydes de nitrile dans le schéma général des cycloadditions dipolaires-1,3 [326] [327].

Quilico a même suggéré que les oxydes de nitrile soient les intermédiaires de réaction même dans les réactions entre dérivé β -dicarbonylé et hydroxylamine, entre chlorure d'oxime et arylacétylène.

Les oxydes de nitrile proviennent de molécules possédant déjà la séquence C-N-O et sont générés :

- à partir d'aldoximes par des halogénites [336], par du N-bromosuccinimide [337], par du tétracétate de plomb mais avec les seules oximes *syn* dans le cas de ce dernier réactif [338] ;
- à partir de nitroalcanes primaires par déshydratation au moyen d'isocyanate [334], par thermolyse des acides nitroliques [339] ;
- à partir de chlorures d'hydroxymoyl par arrachement d'acide chlorhydrique au moyen d'une base.

En absence de dipolarophile ou en solution trop concentrée malgré la présence de dipolarophile, les oxydes de nitrile se dimérisent facilement en furoxanne selon un mécanisme particulier (voir III.6.3.-),

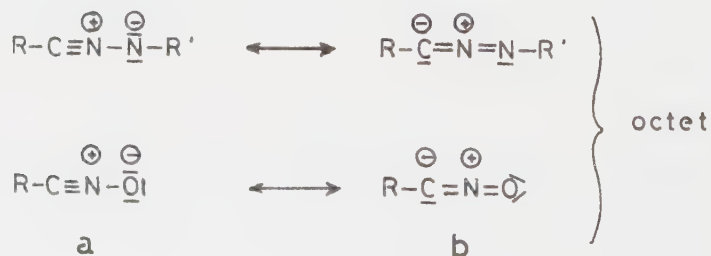
dimérisation déjà observée par *Werner* en 1894 [287] :

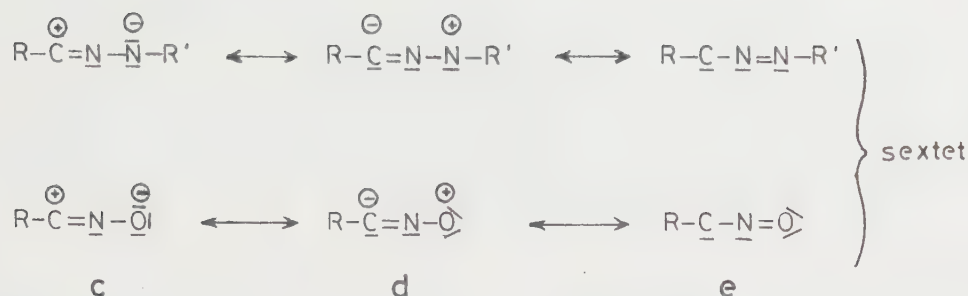


Quant aux C-nucléosides isoxazoliques et isoxazoliniques, ils ont été préparés pour la première fois par *Tronchet et Le-Hong* avec des chlorures d'oxime [117] [121-123] [125] [126] [128], soit par cycloaddition avec des dipolarophiles acétyléniques ou éthylénique, soit par action d'un réactif de *Grignard*. Avec notre chlorure d'oxime (24) nous avons également effectué une cycloaddition avec du phénylacétylène aboutissant à un glycosyl-3-isoxazole [312]. D'autre part nous présenterons un nouveau type de nucléoside porteur du reste glycosyle en C-5 par cycloaddition entre un sucre acétylénique et l'oxyde de *p*-nitrobenzonitrile.

III.4.- CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES-1,3.

Nitrilimines et oxydes de nitrile appartiennent à la classe des bétaines nitrilium définie par *Huisgen* [326] [327] ; ces dipôles peuvent être représentés par 2 formes canoniques avec stabilisation interne par octet (a) et (b) et par 3 formes canoniques dites à sextet qui comportent une double liaison (c) (d) et (e) :

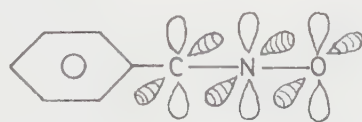




La forme (a) serait celle qui représenterait le mieux la distribution électronique à l'état fondamental ; les formes sextet (c) et (d) seraient relativement peu contributantes mais responsables entre autres des cycloadditions dipolaires-1,3. La forme carbène (e) est invoquée par certains auteurs pour expliquer la dimérisation aisée des oxydes de nitrile en furoxanne.

Les moments dipolaires de ces dipôles ne sont pas très élevés : de 2,5 à 4,8 *Debye* pour divers oxydes de nitriles, valeurs qui ne sont que légèrement supérieures à celles des nitriles correspondants [335].

Il est difficile de déterminer l'extrémité nucléophile et l'extrémité électrophile d'un oxyde de nitrile : il semble que les calculs par la méthode de *Hückel* donnent l'oxygène comme plus nucléophile [335]. De plus le groupement C-N-O est presque linéaire (rayons X) [335] :

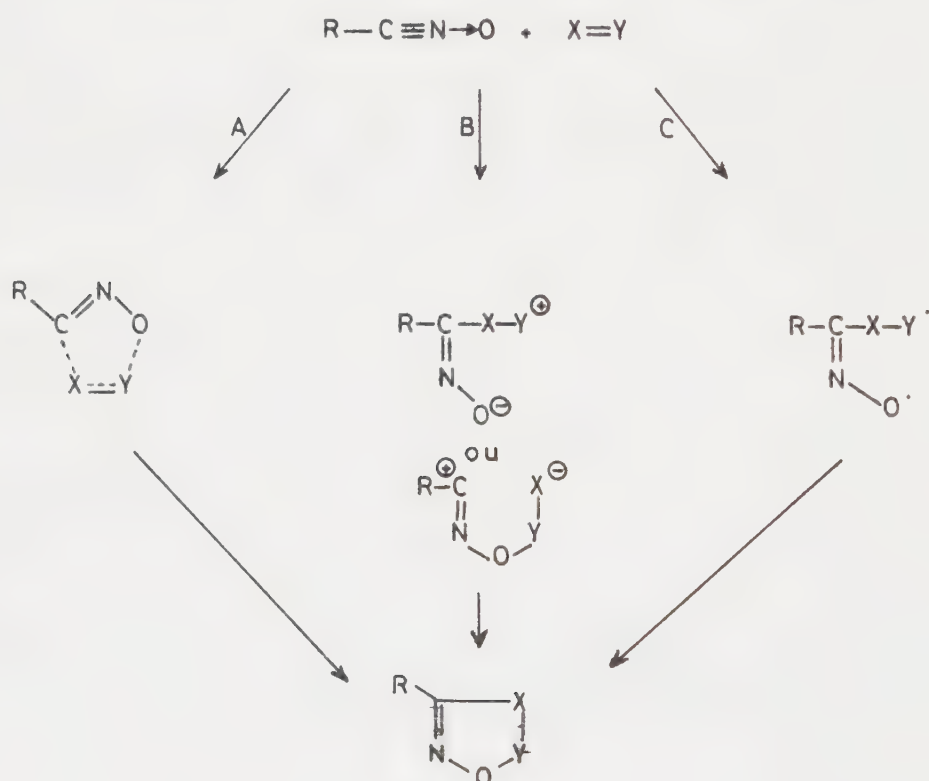


$\begin{array}{cc} -0,0045 & -0,553 \\ & +0,5848 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{cc} -0,0045 & -0,553 \\ & +0,5848 \end{array}} \right\} \begin{array}{l} \text{distribution des charges en} \\ \text{électrons } \pi \end{array}$

A priori, les cycloadditions peuvent emprunter 3 voies réactionnelles :

- A.- Un mécanisme concerté en un stade avec un état de transition très organisé ; il est préconisé par *Huisgen* ;
 B.- Un mécanisme à 2 étapes avec un intermédiaire dipolaire ;
 C.- Un mécanisme à 2 étapes avec un intermédiaire diradicalaire ; c'est l'hypothèse de *Firestone* [340] [341].

La réaction entre un alcène et un oxyde de nitrile peut *a priori* avoir lieu selon l'une des trois modalités mécanistiques suivantes :

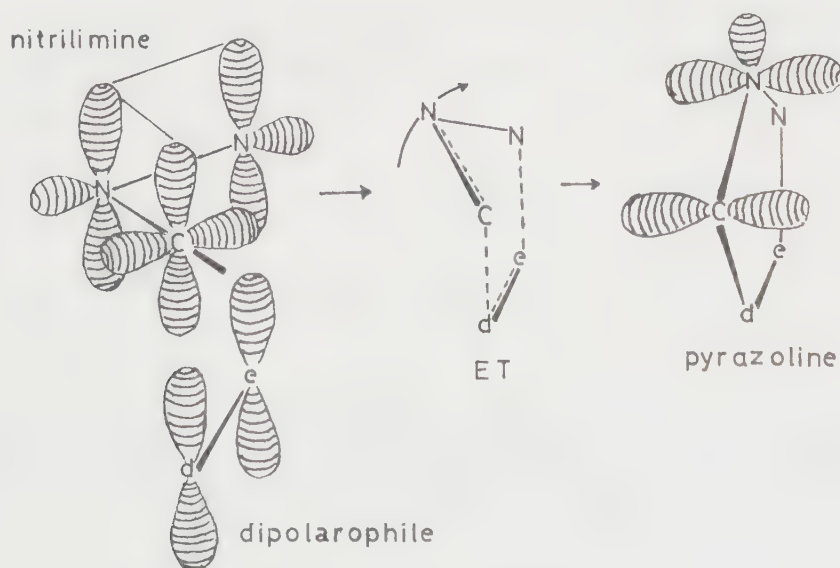


Huisgen pense, après des études cinétiques poussées [326] [327], que la voie A est la plus vraisemblable pour les raisons suivantes :

- la configuration *cis* ou *trans* du dipolarophile oléfinique utilisé se retrouve dans le produit d'addition ; un mécanisme en 2 étapes ne rendrait compte de cette stéréospécificité que si la rotation autour de la liaison X-Y dans l'intermédiaire dipolaire (voie B) ou diradicalaire (voie C) était beaucoup plus lente que la fermeture du cycle ;
- la polarité du solvant joue un rôle modeste dans les cinétiques des cycloadditions ce qui est incompatible avec des intermédiaires très

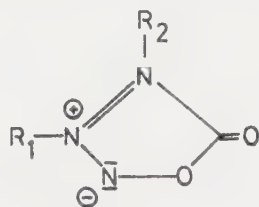
- polaires ;
- les enthalpies d'activation moyennes et les importantes entropies d'activation négatives qui ont été trouvées expérimentalement avec des alcènes et des alcynes sont en accord avec un mécanisme concerté et un état de transition (ET) hautement organisé ;
 - les cinétiques suivent l'ordre 2, étant de premier ordre pour le dipôle et de premier ordre pour le dipolarophile. Les substituants électroattracteurs et électrodonneurs amènent une légère accélération de la vitesse de réaction. La conjugaison a un effet activateur qu'*Huisgen* explique par une diminution de l'énergie de l'ET et une augmentation de la polarisabilité ;
 - les cycloadditions suivent les règles de *Woodward-Hoffmann* [340], de *Fukui* [341] et la construction de diagrammes de corrélation permet de constater que la cycloaddition concertée à plusieurs centres par voie thermique est permise.

S'appuyant sur ces arguments *Huisgen* propose donc un mécanisme concerté (voir A.-). Il représente la réaction d'un dipolarophile éthylénique d=e et d'une nitrilimine avec ses 4 électrons π distribués sur les orbitales moléculaires obtenues par combinaison de 3 orbitales p [325] :

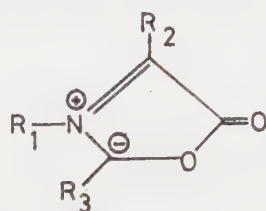


L'approche entre nitrilimine et dipolarophile a-t-elle lieu dans un plan ou dans deux plans parallèles ? La deuxième hypothèse est plus plausible ;

les sydnones et les oxazolones, molécules planes et cycliques, se comportent comme les dipôles linéaires lors de cycloadditions et suivent des cinétiques comparables :



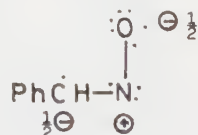
Sydnone



Oxazolone (münchnone)

Le changement d'hybridation dans l'ET à deux plans (voir schéma p.191) amène des modifications ; deux liaisons π disparaissent au profit de deux nouvelles liaisons σ et l'azote "interne" de la nitrilimine tend à revenir dans le plan du futur cycle : à l'état final, sa paire d'électrons libres stabilisera la pyrazoline formée.

Firestone cependant [342] [343] avance l'hypothèse d'un processus radicalaire (voir C) en s'appuyant sur des arguments électroniques et stériques, sur des calculs d'énergie d'activation en bon accord avec les valeurs expérimentales. Ces calculs sont effectués sur le diradical représenté dans une structure de *Linnett* où la répartition des charges est assurée par une redistribution des électrons non appariés (ex. d'une nitrone) :

Structure de *Lewis*Structure de *Linnett*

Des travaux cinétiques récents [344] [345] ne permettent pas de trancher entre les théories d'*Huisgen* et de *Firestone* (voir chapitre IV). Il n'est d'ailleurs pas impossible que, selon le dipôle concerné, le mécanisme diffère quelque peu.

D'autre part nous démontrons dans ce troisième chapitre l'existence d'un

mécanisme concurrent de la cycloaddition tant pour les nitrilimines [124] [120] que pour les oxydes de nitrile [312]. Des chercheurs italiens ont abouti à la même conclusion, avant nous dans le cas des oxydes de nitrile [346] [347], et presque simultanément dans le cas des nitrilimines [348]. La régiosélectivité des cycloadditions a longtemps passé pour univoque. Effectivement l'extrémité la plus encombrée du dipolarophile approche plus facilement l'azote que le carbone d'une nitrilimine, l'oxygène que le carbone d'un oxyde de nitrile et le carbone le plus substitué du dipolarophile se retrouve généralement en position 5 dans le pyrazole ou l'isoxazole formé :



Cependant, tant avec les nitrilimines qu'avec les oxydes de nitrile et surtout avec de dipolarophiles conjugués, il arrive que l'on isole les deux isomères pyrazoliques et isoxazoliques substitués en C4 et en C5 (cf revue [328]).

Nous reviendrons sur la régiosélectivité de la cycloaddition, sur ses implications mécanistiques et sur les facteurs qui l'influencent dans le chapitre IV.

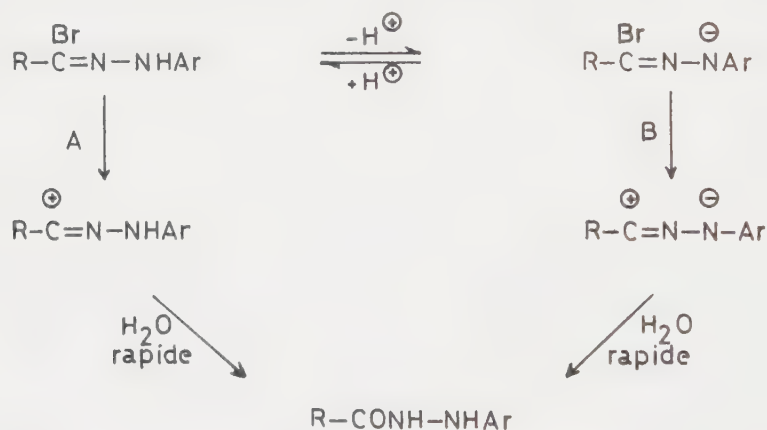
III.5.- SYNTHESE D'ANALOGUES DE LA PYRAZOMYCINE.

III.5.1.- Action du bromure d'éthynylmagnésium sur le bromure d'hydrazonoyle (17).

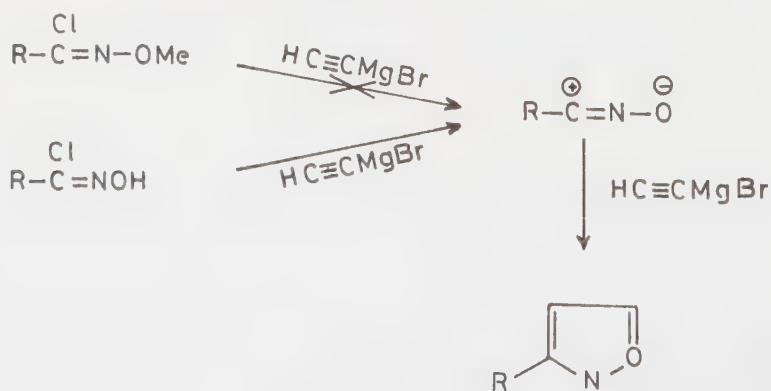
Depuis *Grünanger et Langella* [349] la réaction d'un réactif de *Grignard* sur un halogénure d'hydrazonoyle est devenue une synthèse classique des

cycles pyrazoliques. Ces réactifs de *Grignard* sont à la fois des bases, des nucléophiles et des dipolarophiles. Sous quelle forme réagissent-ils avec les bromures d'hydrazonoyle ?

Hegarty et Scott ont récemment montré que les bromures d'hydrazonoyle [350] s'hydrolysent en perdant une molécule d'acide bromhydrique selon deux réactions compétitives : l'une est indépendante du pH et conduit à un carbanion (voie A.-), l'autre est base-catalysée et fournit, après perte d'un proton puis d'halogène, la nitrilimine (voie B.-). La voie B est favorisée dès que le pH est supérieur à 3 ou 5 selon les substituants (pour $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ dès pH 3) :



La résistance des chlorures d'oximes O-méthylées vis-à-vis des réactifs de *Grignard*, alors que les chlorures d'oxime y sont très sensibles [125], est une preuve supplémentaire que les dipôles - nitrilimines ou oxydes de nitrile - sont des intermédiaires indispensables :



Reste à déterminer si le réactif de *Grignard* réagira comme nucléophile ou comme dipolarophile sur cette nitrilimine.

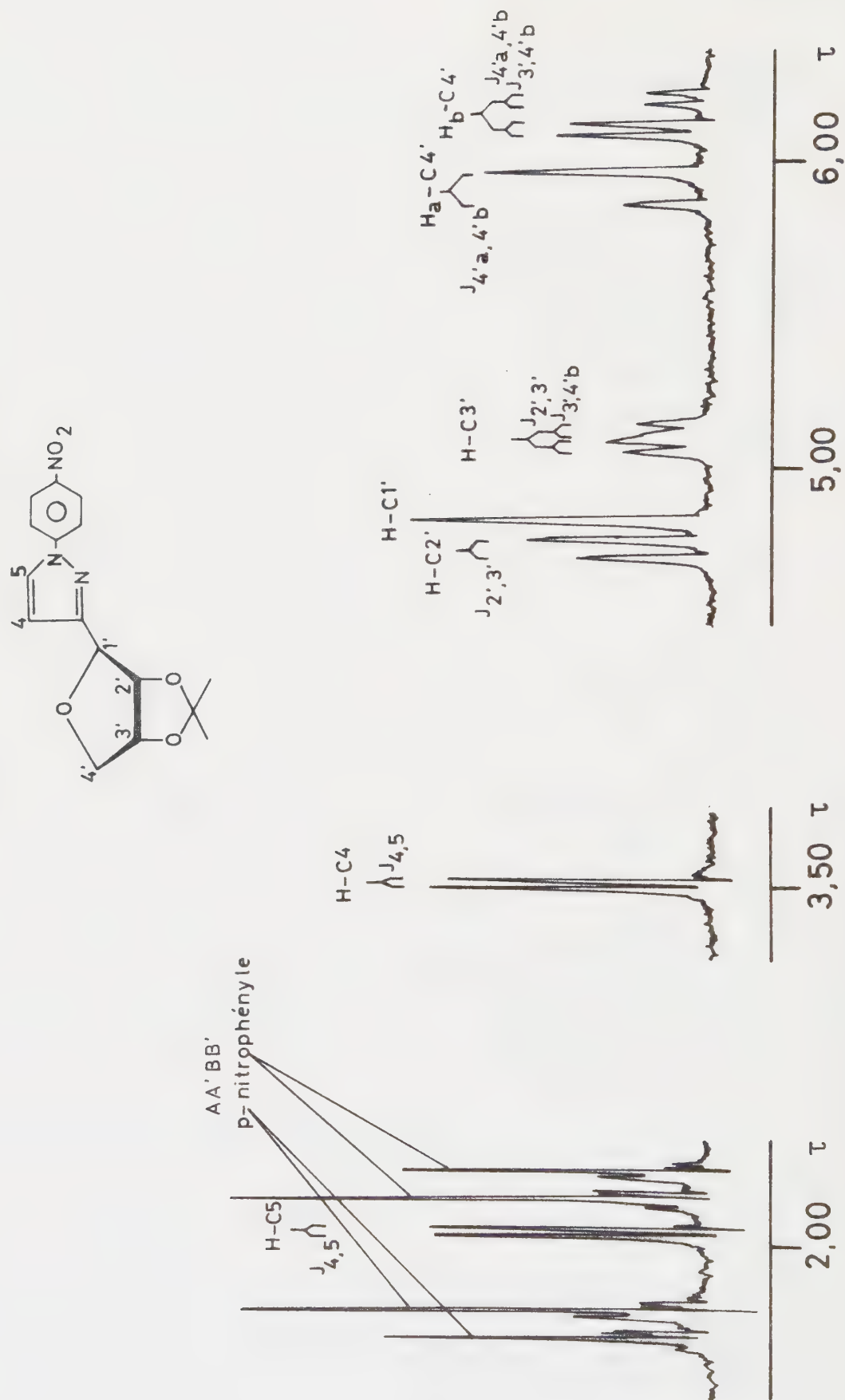
Le bromure d'éthylmagnésium est ajouté lentement sur le tétrahydrofurane saturé d'acétylène et un courant de ce gaz est maintenu pendant toute la réaction pour éviter dans la mesure du possible la formation de di-*Grignard* $\text{BrMgC}\equiv\text{CMgBr}$. Le bromure d'hydrazonoyle (17), préparé extemporanément du fait de sa fragilité, est additionné au bromure d'éthynylmagnésium ainsi préparé et fournit avec un excellent rendement (88%) un mélange de deux produits, l'un migrant à $R_f = 0,7$ et révélable au KMnO_4 , l'autre migrant à $R_f = 0,8$ en CCM. (éther). La CCM. préparative permet leur isolement. Le produit de $R_f = 0,8$ est le glycosyl-3-pyrazole attendu (26) d'après son spectre de RMN. caractéristique (voir Fig. 23, p. 196) ; le système AA'BB' du *p*-nitrophényle est très ramassé* ($\Delta \nu = 0,45$ ppm) et le couplage observé entre protons aromatiques du pyrazole modeste ($J_{4,5} = 2,5$ Hz) [117] [158].

Le produit de $R_f = 0,7$ présente en IR. des bandes à $4,73 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$) et $3,05 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{C-H}}$), en RMN. (voir Fig. 24, p. 197) un système AA'XX' écarté ($\Delta \nu = 0,84$ ppm) de règle chez les hydrazones [117] [158] et un pic très fin à $\tau = 5,04$ attribuable à un proton acétylénique. Ce produit se transforme facilement en pyrazole (26), soit par simple dissolution dans certains solvants comme le chloroforme, soit en présence de base. La seule structure en accord avec toutes ces caractéristiques est celle d'une α -éthynylhydrazone (25).

Ainsi, la réaction entre bromure d'hydrazonoyle et dérivé organomagnésien

* Dans les *p*-nitrophénylhydrazones les protons XX' en ortho du groupe attracteur NO_2 sont fortement déblindés, les protons AA' en ortho du groupe NH ne le sont guère. Par contre, dans les *p*-nitrophénylpyrazoles, les cycles sont à peu près co-planaires : les protons AA' seront beaucoup plus déblindés sans que les protons BB', en ortho de NO_2 , soient plus déblindés.

Fig. 23. Spectre de RMN, de (26) dans CDCl_3 (100 MHz).



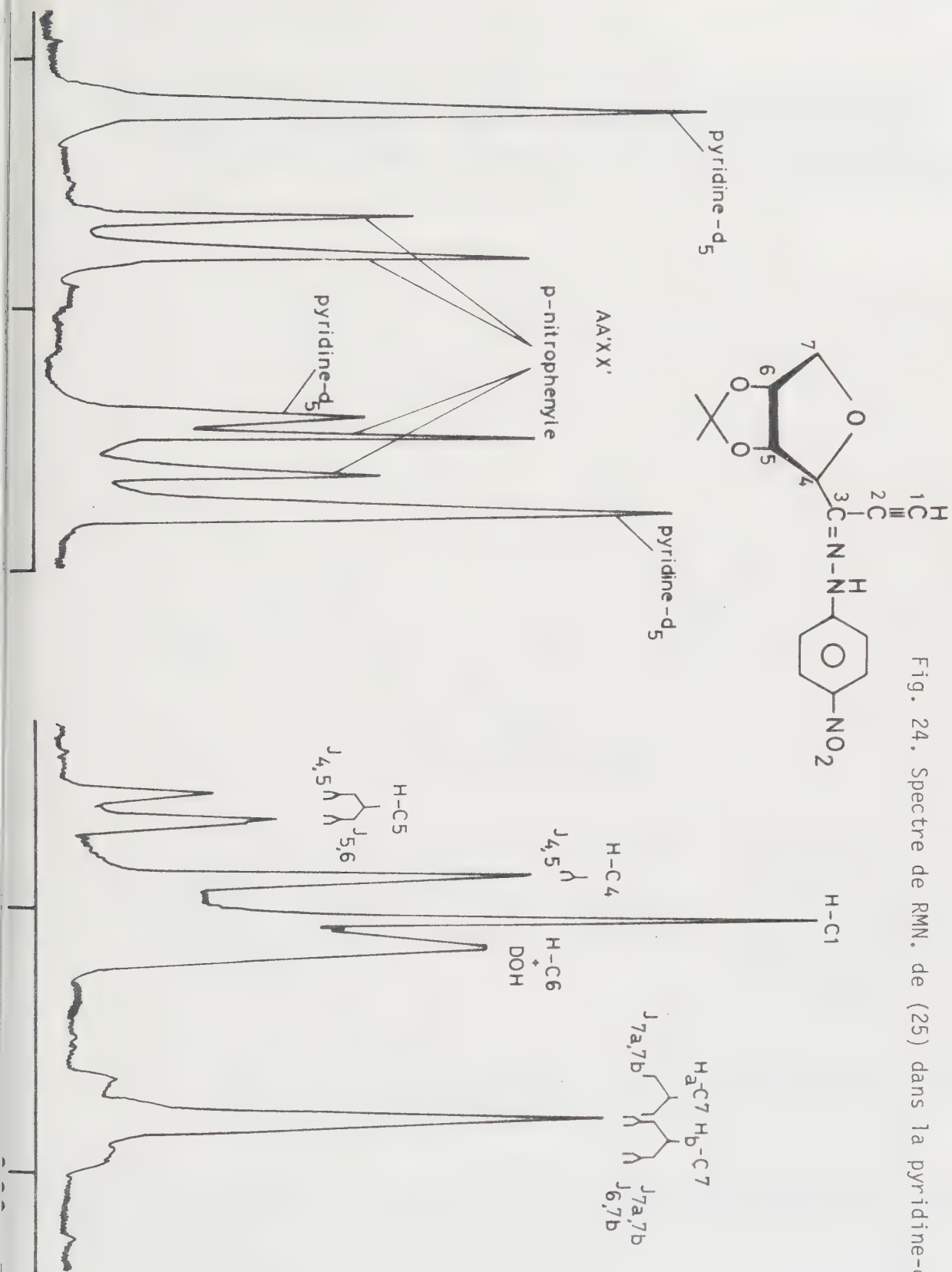
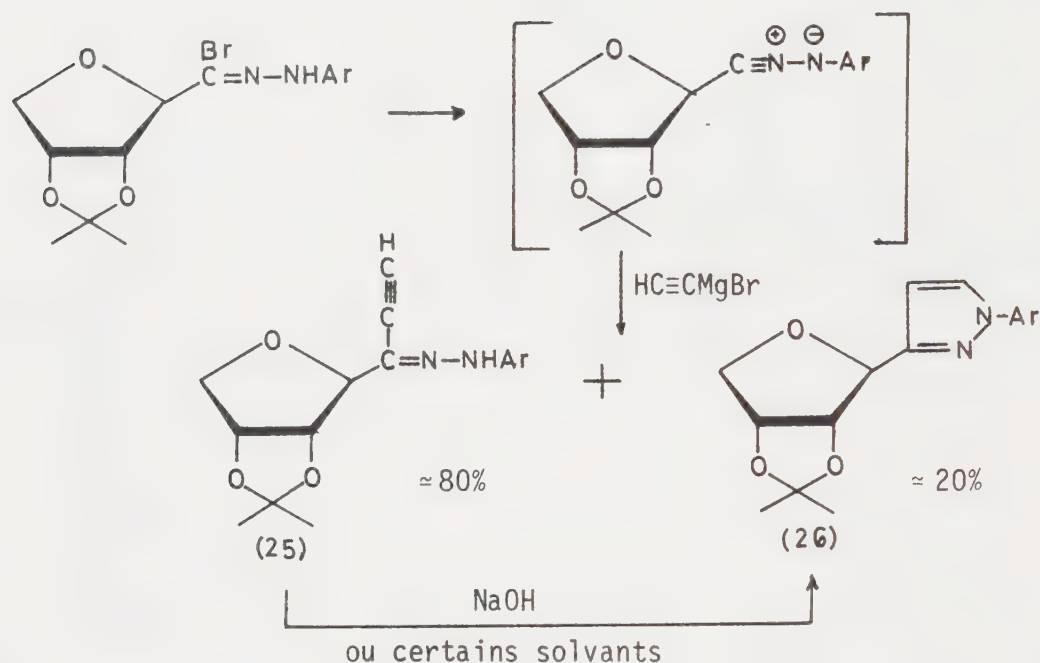


Fig. 24. Spectre de RMN. de (25) dans la pyridine- d_5 (60 MHz).

acétylénique ne conduit donc pas toujours au seul pyrazole comme admis dans la littérature ce qui, dans notre cas, peut se schématiser de la façon suivante :

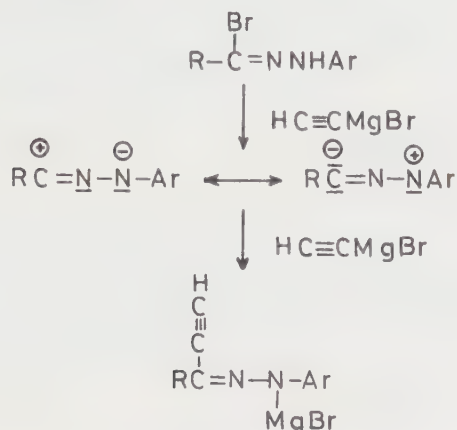


L'élaboration d'une hydrazone acétylénique dans ces conditions n'est pas une exception, *Jotterand* ayant également réussi à en mettre une en évidence (UV., RMN., cyclisation en milieu deutérié) mais sans pouvoir l'isoler [117] [119] [158].

III.5.2.- Mécanisme de l'éthynylation et origine du pyrazole (26) formé.

Le rapport hydrazone/pyrazole est estimé à 80/20 par RMN.. Le réactif de *Grignard* peut réagir sur la nitrilimine formée dans ces conditions soit comme dipôle dans une cycloaddition concertée, soit comme nucléophile. La grande proportion d'hydrazone acétylénique formée tant dans la série

de *Jotterand* que dans la nôtre prouve que la voie non concertée est largement favorisée. Parmi les mécanismes possibles (addition-élimination, élimination-addition, SN_1 ...) l'élimination-addition semble la plus vraisemblable :

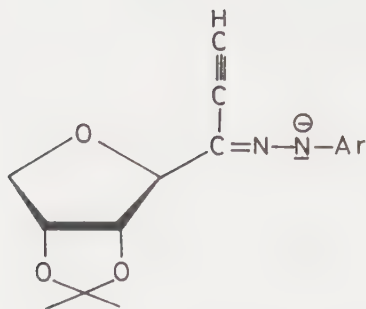


L'origine du pyrazole ($\approx 20\%$) formé peut être attribué à une cyclisation du complexe magnésien de l'hydrazone acétylénique ou à une cycloaddition dipolaire entre l'acétylène en excès et la nitrilimine. *Jotterand* a prouvé qu'un bromure d'hydrazonoyle en présence de triéthylamine et sous courant d'acétylène est capable de cycloaddition, 35% de pyrazole étant recueilli après 7 heures de réaction à 20° [158]. Il n'est donc pas possible de déterminer si le pyrazole est formé par cyclisation ou par cycloaddition. De toute façon, dans ces conditions, nos expériences montrent que, au moins dans certains cas, les nitrilimines réagissent plus volontiers comme électrophiles que comme dipôles en présence de réactifs de *Grignard*. Il n'est pas exclu que des hydrazones acétyléniques soient toujours formées dans ces conditions et qu'elles aient échappé à l'attention d'autres chercheurs étant donné leur grande tendance à la cyclisation.

III.5.3.- Cinétique UV. de la cyclisation de (25) en pyrazole (26).

Nous avons tenté de suivre par UV. la cyclisation de notre hydrazone acétylénique (25) (λ_{max} 373 nm) en pyrazole (26) (λ_{max} 315 nm), en cuve thermostatisée à $+37^\circ$. En milieu basique la bande de l'hydrazone diminue au

profit d'une bande assez faible à 512 nm attribuée à sa base conjuguée :



La coloration violette formée lors de l'alcalinisation diminue lentement au cours du temps et la bande à 315 nm croît également lentement (voir détails partie expérimentale).

A l'aide du programme CINETIQUE appliquant la méthode des moindres carrés (voir p. 146) nous avons calculé la constante de vitesse k pour l'ordre 0 et pour l'ordre 1. D'après le coefficient de corrélation R (0,8143 pour l'ordre 0 et 0,9998 pour l'ordre 1) et d'après la méthode des pourcentages (voir p. 148) seul l'ordre 1 peut être envisagé. (tableau 35) :

Rapport	Rapport observé	Ordre 0	Ordre 1	Ordre 2
$t_{1/2}/t_{1/4}$	2,32	2	2,41	2
$t_{1/2}/t_{1/3}$	1,68	1,5	1,71	3
$t_{1/3}/t_{1/4}$	1,39	1,33	1,41	1,5

Tableau 35

Nous proposons donc pour cette cyclisation une cinétique de premier ordre ou de pseudo-premier ordre avec une constante de vitesse :

$$k_{370}^{\text{EtOH}} = 5,44 \pm 0,08 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$$

L'extrapolation à 0 permet de constater que tout le pyrazole formé a suivi cette voie.

Jotterand proposait également pour son hydrazone acétylénique une cinétique de premier ordre ou de pseudo-premier ordre avec une constante de vitesse k_{370}^{EtOH} de $9 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$.

III.5.4.- Action du phénylacétylène et du bromure de phényléthynylmagnésium sur le bromure d'hydrazonoyle (17).

Nous avons publié en 1970 avec *Tronchet et Jotterand* [123] une nouvelle méthode de synthèse des C-glycosides pyrazoliques, par cycloaddition entre du phénylacétylène et des glycosyl-nitrilimines, obtenues par adjonction lente de triéthylamine sur des bromures d'hydrazonoyle. Le carbone substitué du dipolarophile se retrouve en position C5 du pyrazole ce que *Huisgen* justifie par des arguments stériques [324] [325], d'ailleurs rejetés par certains auteurs.

A notre grande surprise le bromure d'hydrazonoyle (17), placé dans ces conditions de cycloaddition, aboutit à la formation de deux produits, l'un migrant à $R_f = 0,5$ et révélabile au KMnO_4 , l'autre migrant à $R_f = 0,55$ (solvant 1), ce qui n'est pas sans évoquer le comportement de ce même substrat dans la réaction de *Grignard* décrite sous III.5.1.-.

La séparation chromatographique est spécialement délicate. Le phényl-5-pyrazole attendu (28) correspond au produit de $R_f = 0,55$: le SM. avec ses pics M^+ et M^+-Me^+ et le RMN. ne laissent aucun doute à ce sujet. Dans la figure 25, nous reconnaissons le système AA'BB' ramassé propre aux *p*-nitrophényl-pyrazoles ($\Delta \nu = 0,70 \text{ ppm}$) et le singulet blindé à $\tau = 3,44$ diagnostic d'un proton pyrazolique en C4, H-C5 du pyrazole (26) apparaissant à $\tau = 2,02$ et H-C4 à $\tau = 3,49$.

L'autre produit ($R_f = 0,5$) est stable vis-à-vis des solvants organiques, présente en IR. des bandes à $3,00 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{N-H}}$) et à $4,55 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$). Son spectre de RMN. (voir Fig. 26, p. 204) avec ses protons AA'XX' écartés ($\Delta \nu = 1,06 \text{ ppm}$) et son pic échangeable à l'eau lourde à $\tau = 1,20$ ne peut correspondre qu'à l' α -éthynylhydrazone (27). En faisant réagir du bromure de phényléthynylmagnésium sur le bromure d'hydrazonoyle (17) nous isolons la même hydrazone (27) (SM., RMN., IR. ...) sans contamination aucune par du phénylpyrazole (28). Il semble que la nitrilimine formée ne réagisse, ici encore, qu'en tant qu'électrophile en présence de cet autre réactif de Grignard.

L'hydrazone (27) se cyclise totalement en (28) par traitement à l'hydroxyde de sodium, phénomène que nous étudierons en UV..

Ces réactions effectuées sur le bromure (17) peuvent se schématiser ainsi :

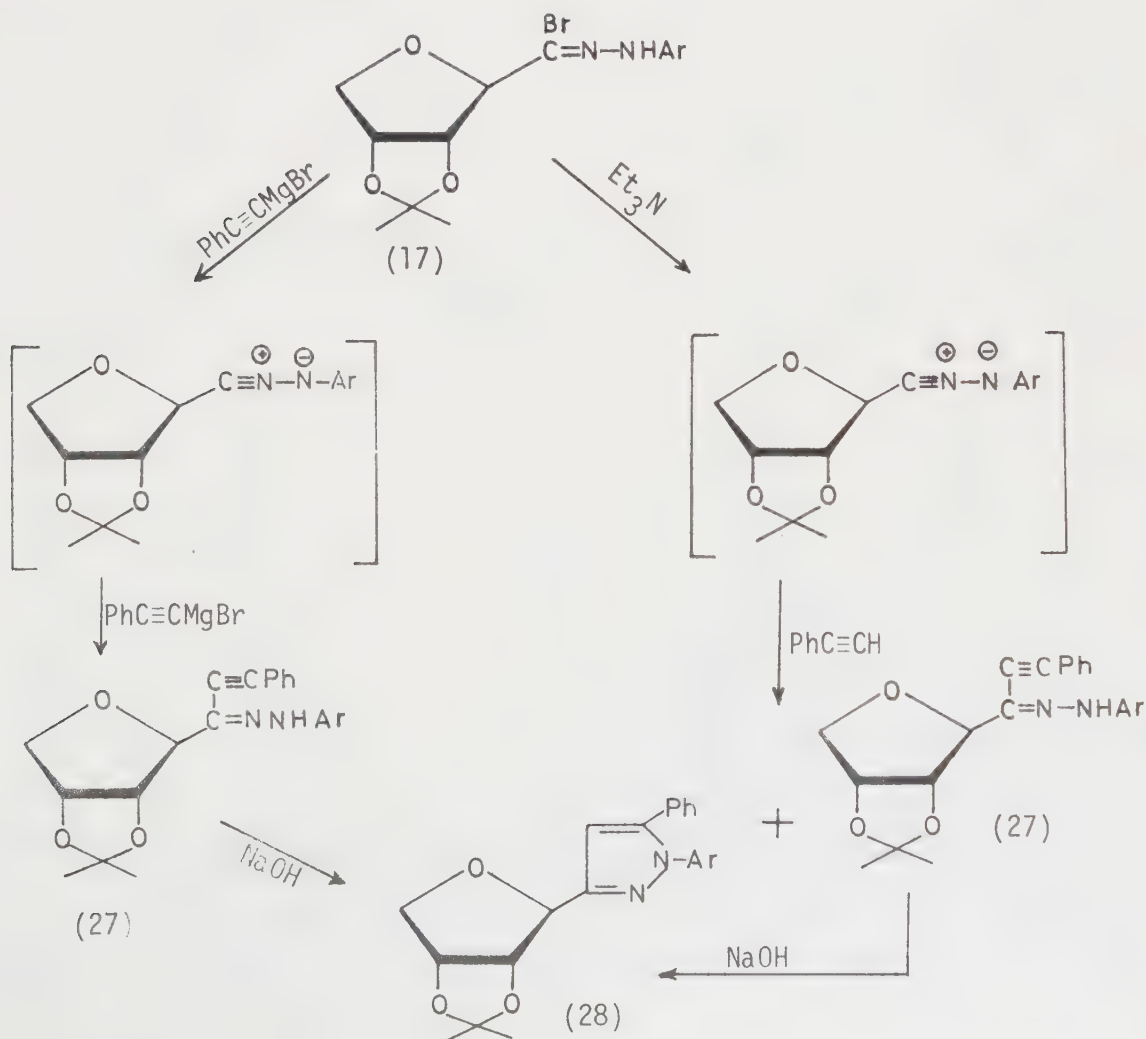
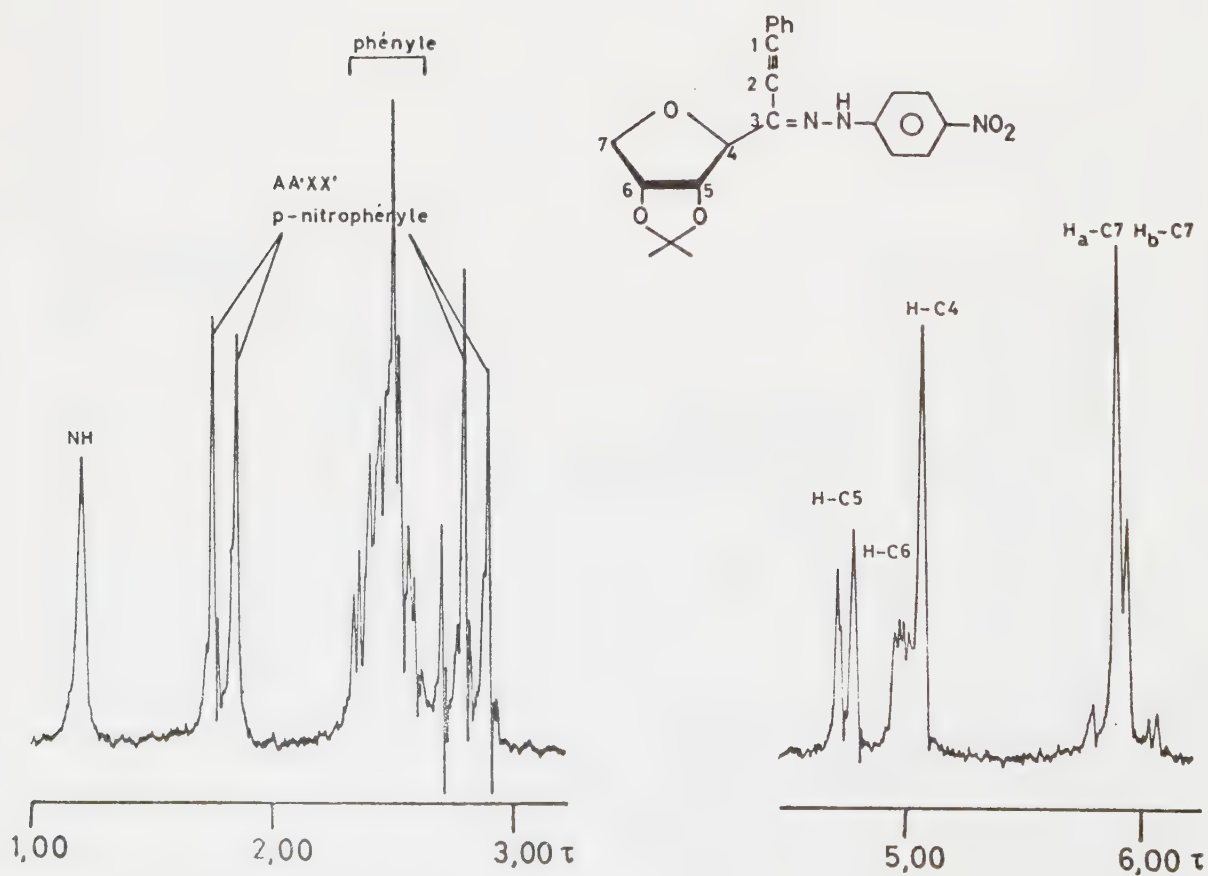
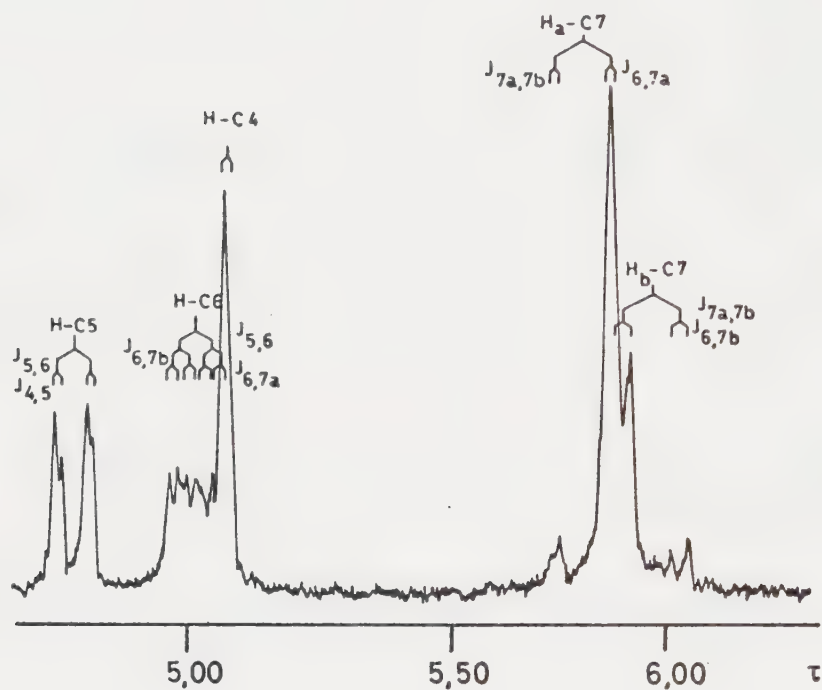


Fig. 26. Spectre de RMN. de (27) dans CDCl_3 (90 MHz 10 ppm et expansion à 5 ppm).

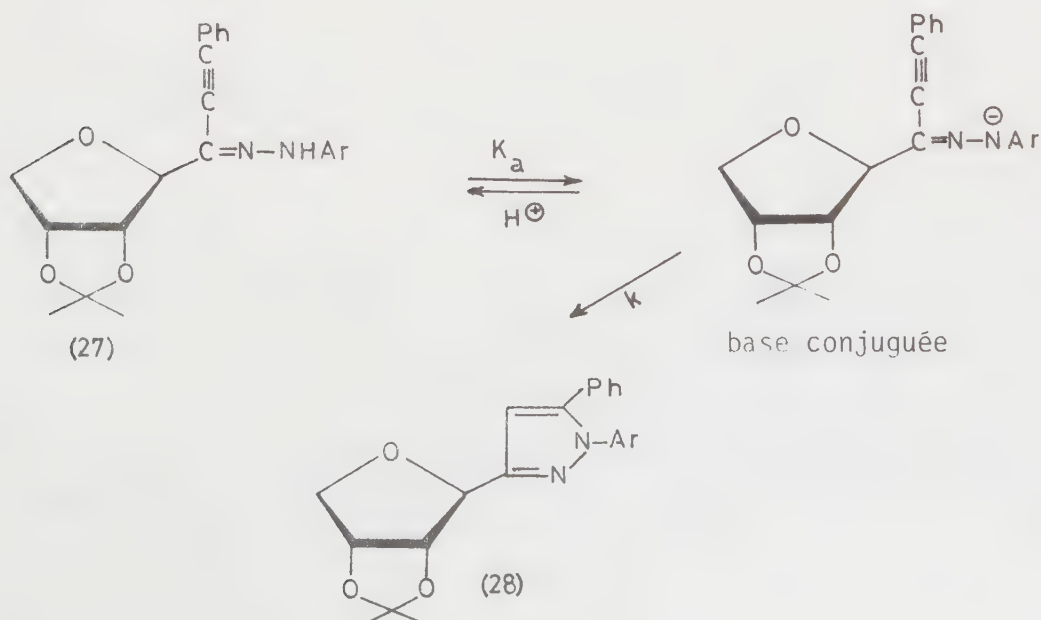


III.5.5.- Cinétique en UV. de la cyclisation de (27) en phénylpyrazole (28).

L'adjonction de soude caustique dans une solution éthanolique de phénylhydrazone (27) entraîne la disparition rapide de sa bande caractéristique à 389 nm au profit de celle de sa base conjuguée à 535 nm. La conversion de la base conjuguée en pyrazole (28) à $\lambda_{\max}$ 314 nm semble suivre une loi cinétique assez complexe. Après deux minutes de diminution rapide (k_1), l'évolution devient beaucoup plus lente (k_2). Les constantes de vitesse ont été calculées à l'aide du programme CINETIQUE (voir p. 145) pour l'ordre 0 et l'ordre 1, ce dernier seul convenant (voir p. 147), (voir tableau 36, page suivante).

Un phénomène similaire a été observé dans une autre série par *Tronchet et Jotterand* [119] [158]. Or l'hydrazone acétylénique se trouve probablement en équilibre *syn-anti* : une explication séduisante de ce phénomène leur paraît être une cyclisation rapide de l'isomère *syn* (par rapport au groupement éthyne) (Z) en pyrazole et une lente isomérisation de l'isomère *anti* en isomère *syn*, stade lent de la deuxième phase réactionnelle.

Si la base conjuguée est effectivement l'intermédiaire lors de la cyclisation de (27) en (28), la réaction devrait être accélérée par l'augmentation du pH :



Gouttes NaOH 2 N	Température	$k_1 \pm \sigma$	Coefficient de corrélation R	$k_2 \pm \sigma$	Coefficient de corrélation R
4	20°	$1,56 \pm 0,44 \cdot 10^{-3}$	0,9630	$1,57 \pm 0,003 \cdot 10^{-5}$	0,9943
2	33°	$5,78 \pm 1,94 \cdot 10^{-3}$	0,9482	$6,58 \pm 0,09 \cdot 10^{-5}$	0,9970
4	33°	$8,38 \pm 2,52 \cdot 10^{-3}$	0,9576	$6,22 \pm 0,06 \cdot 10^{-5}$	0,9986

Cinétique en UV. de la disparition de la base conjuguée
de l'hydrazone acétylénique (27).

Tableau 36

Cette modification de la vitesse devrait suivre une variation du type :

$$k_{\text{obs}} = \frac{K_a (\text{hydrazone}) \cdot k}{[H^+] + K_a} \quad (A)$$

Aussi avons-nous tenté d'étudier la cyclisation à divers pH en milieu tampon glycine-soude caustique [351]. Nous avons opéré à 20° et à 406 nm (disparition de l'hydrazone (27)). Calculés avec le programme CINETIQUE (voir p. 145), les réactions seraient d'ordre 1 (voir p. 147) à condition de dissocier les courbes en deux portions. L'une sera d'autant plus rapide que le pH sera élevé (k_1), l'autre calculée dès la soixantième minute de la réaction est indépendante du pH (k_2). Ces valeurs figurent dans le tableau 37, page suivante.

La formulation (A) ci-dessus ne s'applique pas à ce cas.

L'ordre 2 a été essayé mais sans succès.

Pour rendre plus tangible ce phénomène nous avons représenté dans la figure 27 la disparition de l'hydrazone (27) de manière semi-logarithmique en fonction du temps. D'autre part, le logarithme des constantes de vitesse k_1 en fonction du pH prend l'allure d'une sigmoïde (Fig. 28, p. 210).

III.5.6.- Mécanisme concurrent de la cycloaddition.

Quelle est l'origine de cette hydrazone acétylénique (27) que nous isolons aux côtés du phénylpyrazole attendu (28) dans des conditions classiques de cycloaddition ? Le premier point à éclaircir est de savoir si cette hydrazone peut se cycliser en pyrazole dans le milieu réactionnel : ce n'est pas le cas. D'autre part, hydrazone et pyrazole semblent se former simultanément : des aliquotes prélevées dans le milieu toutes les 20 secondes et

pH	Durée réaction pour calcul k_1 (min)	$k_1 \pm \sigma$ (sec^{-1})	Coefficient corrélation R	$k_2 \pm \sigma$	Coefficient corrélation R
9	30	$1,68 \pm 0,06 \cdot 10^{-4}$	0,9858	$4,47 \pm 0,1 \cdot 10^{-5}$	0,9955
10	14	$1,72 \pm 0,03 \cdot 10^{-4}$	0,9977	$4,79 \pm 0,08 \cdot 10^{-5}$	0,9974
11	7	$2,49 \pm 0,07 \cdot 10^{-4}$	0,9960	$5,42 \pm 0,05 \cdot 10^{-5}$	0,9992
12	3	$5,58 \pm 0,26 \cdot 10^{-4}$	0,9956	$5,17 \pm 0,07 \cdot 10^{-5}$	0,9979
12,5	3	$1,30 \pm 0,14 \cdot 10^{-3}$	0,9837	$5,41 \pm 0,05 \cdot 10^{-5}$	0,9992
13	2	$4,17 \pm 0,27 \cdot 10^{-3}$	0,9841	$5,29 \pm 0,2 \cdot 10^{-5}$	0,9904
13,5	0,5	$2,29 \pm 0,24 \cdot 10^{-2}$	0,9947	-	-
14	0,4	$3,04 \pm 0,05 \cdot 10^{-2}$	0,9999	-	-

Tableau 37

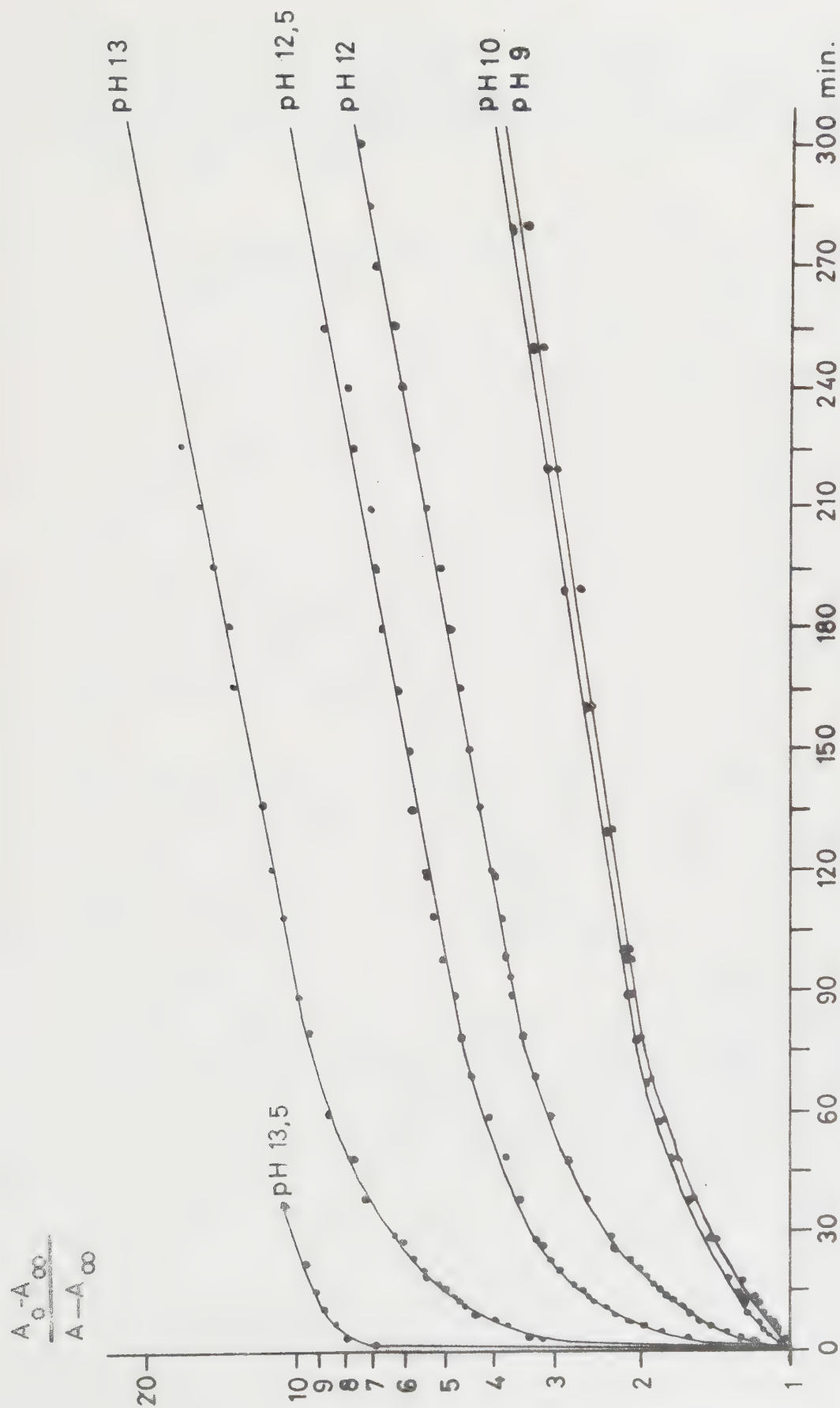
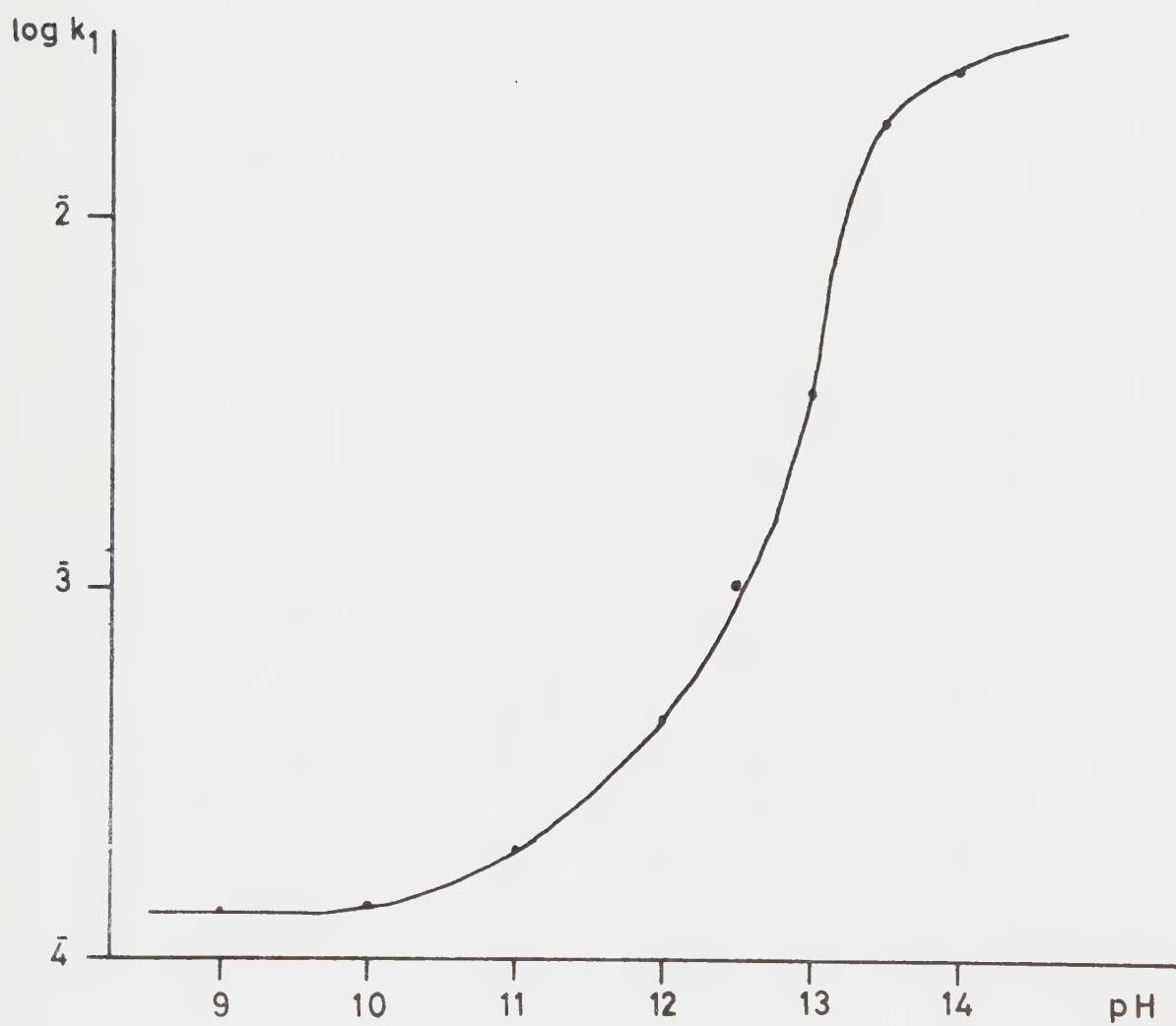


Fig. 27. Disparition semi-logarithmique de l'hydrazine (27) en fonction du temps à divers pH.

Fig. 28. Relation semi-logarithmique entre la constante de vitesse k_1 et le pH.

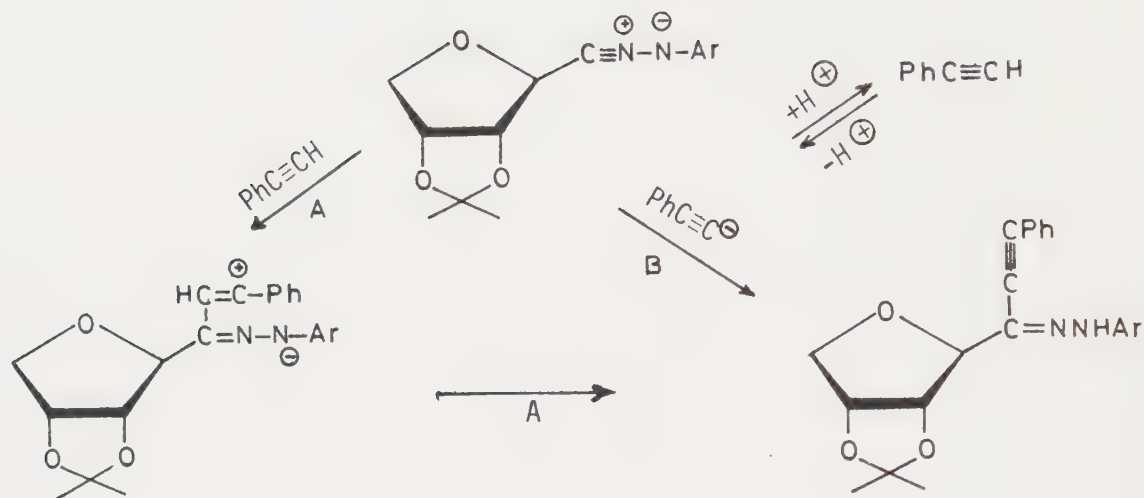


"gelées" dans leur évolution par une puissante dilution (500 fois) présentent en UV. les bandes caractéristiques de l'hydrazone (27) et du pyrazole (28) un peu dissimulées par l'absorption du phénylacétylène à partir de 285 nm.

Nous avons préparé du phénylacétylène-D-2 avec un taux d'incorporation en deutérium supérieur à 95% d'après la RMN.. Utilisé comme dipolarophile en présence d'une source de protons mobiles (*t*-butanol), il nous permet d'isoler un mélange hydrazone-pyrazole dans un rapport $\approx 1/1$ (UV.). Par RMN. nous constatons l'absence totale de pic à $\tau = 3,44$ correspondant au proton H-C4 du pyrazole qui est donc deutérié à plus de 95% en position 4. L'hydrazone possède un pic NH d'intégration réduite proportionnellement au taux de deutéron disponible dans le milieu. Il est facile de cycliser l'hydrazone du mélange ($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$) pour obtenir le phénylpyrazole-D-4 (29) pur. Nous avons vérifié que le proton H-C4 de (28) ne s'échange pas dans ces conditions. La deutérioration dépasse 95% d'après le SM..

La formation exclusive de pyrazole-D-4 (29) est une preuve que la liaison $\text{C}\equiv\text{C-H}$ (D) du phénylacétylène n'est pas rompue lors de la réaction avec la nitrilimine. En cas de rupture nous aurions eu un mélange de pyrazole-H-C4 (28) et -D-4 (29) reflétant la composition du milieu en protons et en deutérons. La formation du pyrazole provient donc d'une cycloaddition dipolaire-1,3.

L'hydrazone acétylénique (27) se forme par un mécanisme concurrent : le carbone électrophile de la nitrilimine est attaqué soit par le phénylacétylène (voie A), soit par sa base conjuguée (voie B) :



Si la voie A - déjà rejetée par *Huisgen* - était empruntée l'utilisation d'un alcène serait plus favorable que celle d'un alcyne et le produit linéaire formé étant réfractaire à une cyclisation baso-catalysée sa présence n'aurait pas échappé jusqu'ici à l'attention des expérimentateurs. La voie B par contre semble plus probable : nous avons d'ailleurs prouvé que, dans les réactions de *Grignard* (voir 198 et 203) les bases conjuguées des alcynes pouvaient attaquer le carbone électrophile d'une nitrilimine.

Deux réactions concurrentes sont donc en compétition pour la nitrilimine : la cycloaddition dipolaire-1,3 avec l'alcyne et l'addition nucléophile avec la base conjuguée de l'alcyne. Le rapport hydrazone/pyrazole avoisinant 50/50, les vitesses globales des deux réactions sont voisines. Dans ces conditions, l'ionisation de l'alcyne est un phénomène lent [352] qui constituera le stade limitant de vitesse pour la réaction globale conduisant à l'hydrazone acétylénique. Le pyrazole-D-4 (29) n'étant pas contaminé par du pyrazole-H-4 (28), il nous faut admettre que les anions acétylures formés sont consommés par le dipôle sitôt formés, et qu'ils n'ont pas le temps de fixer un proton du *t*-butanol et donc de réagir ensuite avec la nitrilimine pour conduire au pyrazole (28) non deutérié.

Il est donc clair que l'énergie d'activation de la réaction entre dipôle et acétylure est beaucoup plus faible que l'énergie d'activation de la cycloaddition (Fig. 29) :

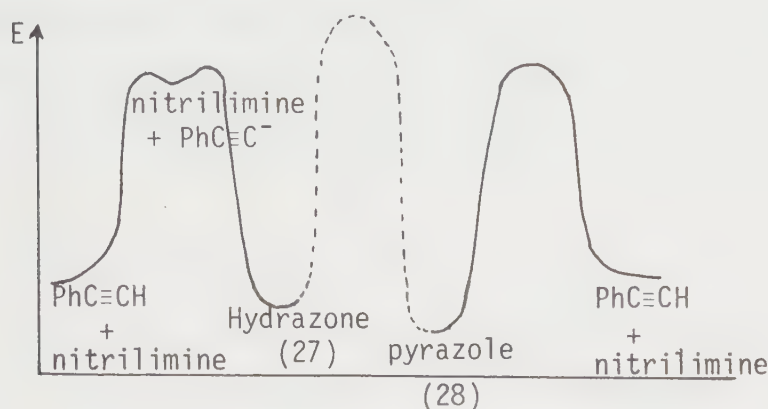


Figure 29

La preuve est faite que, même dans des conditions de cycloaddition, les nitrilimines peuvent réagir plus facilement comme électrophiles que comme dipôles en présence de réactifs possédant le double caractère de nucléophile et de dipolarophile. De surcroît, le phénomène n'est pas limité à notre substrat : *Morochi et coll.* ont isolé, quelques mois avant nous et de manière indépendante, plusieurs arylhydrazones acétyléniques dans des conditions de cycloaddition entre nitrilimines aromatiques et arylacétylènes variés [348].

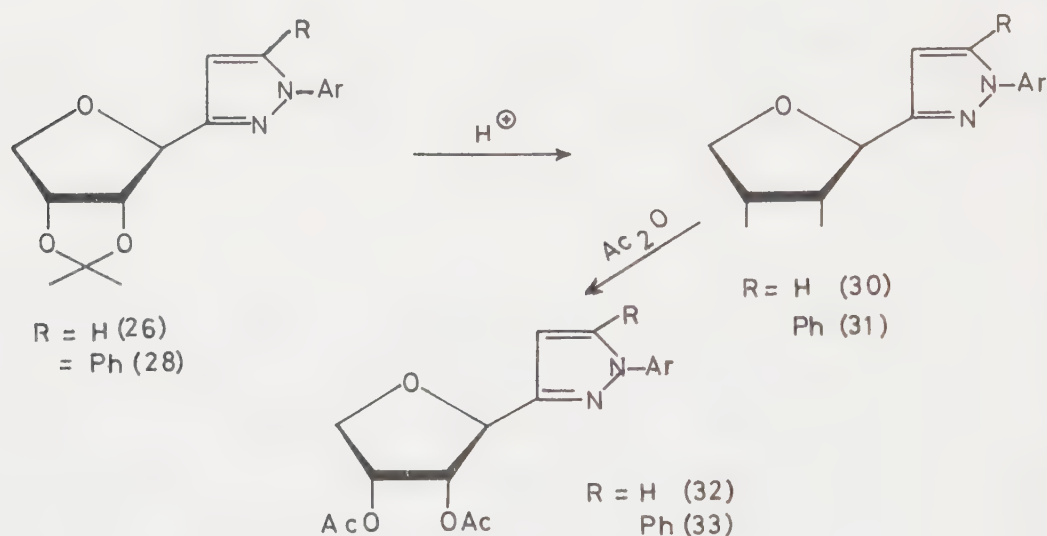
Cette observation rend donc possible le marquage en C4 du pyrazole par un isotope de l'hydrogène.

Nous avons utilisé le pyrazole-D-4 (29) pour étudier la dégradation en SM. de notre C-glycoside pyrazolique (28) (voir chapitre VI).

D'autre part, une cycloaddition réalisée avec du phénylacétylène tritié permettrait de faire des études pharmacologiques intéressantes sur le phénylpyrazole débloquent porteur d'un tritium en C4.

III.5.7.- C-nucléosides débloqués et tests biologiques

Dans l'espoir de révéler une activité biologique éventuelle, nous avons débloqué les groupes hydroxyles de nos deux pyrazoles (26) et (28) grâce à une méthode classique, relativement drastique (EtOH/HCl au pH apparent de 1, 3 jours à 45°), mais nécessaire, nos isopropylidènes étant très résistants à l'hydrolyse acide :



Après précipitation des chlorures et neutralisation de l'acide au moyen de réactif de *Fétizon* (Ag_2CO_3 sur célite) [353], les pyrazoles (30) et (31) sont isolés et purifiés. En IR. nous constatons l'apparition d'une bande à 2,95 μm ($\nu_{\text{O-H}}$) et la disparition du doublet de l'isopropylidène vers 7,25 μm . Les signaux des spectres de RMN. sont mal résolus, cas fréquent avec les sucres débloqués ; cependant la constante $J_{1',2'}$ vaut dans les deux pyrazoles libres 5,5 Hz ce qui laisse supposer un changement de conformation du cycle furannosique ($J_{1',2'}$ vaut de 0 à 1 Hz dans nos nucléosides bloqués).

Pour mieux caractériser (30) et (31) et tout spécialement pour étudier la conformation du cycle en RMN., nous avons acétylé ces 2 glycosides.

L'IR. nous confirme le succès de l'opération ($C=O$ vers $5,75 \mu m$ et absence de bande OH). En RMN., si les protons aromatiques du *p*-nitro-phényle et du pyrazole ont l'aspect habituel, les protons de l'enveloppe sont différents (voir Fig. 30 A, p. 216). Ils ne constituent plus un système de premier ordre et le recours aux programmes NMRIT et NMREN [245] pour vérifier les constantes de couplage très différentes des cas précédents) a été nécessaire. $J_{4'a,4'b}$ vaut $-10,3 \text{ Hz}$: la coïncidence du spectre théorique (voir Fig. 30 B, p. 216) avec le spectre observé étant bien meilleure avec une constante négative que positive. La conformation des sucres acétylés est voisine de ${}^0T_1$ (voir chapitre VI). Les pyrazoles libres (30) et (31) doivent se rapprocher de cette zone conformationnelle ; la seule constante de couplage connue $J_{1',2'}$ se rapproche d'ailleurs de sa constante homologue chez les pyrazoles acétylés ($J_{1',2'} = 6,25 \text{ Hz}$).

Nous avons fait quelques tests bactériologiques préliminaires avec nos deux pyrazoles débloqués, utilisant des milieux assez pauvres pour éviter toute levée d'inhibition éventuelle : celui de *Hanka et Burch* [354a] pour *Streptococcus aureus* Oxford et celui de *Gray et Tatum* [354 b] pour *Escherichia coli* B.

En milieu solide nous n'avons observé aucune inhibition avec des doses de 25, 50 et $100 \gamma/ml$ (méthode de la Ph.H.VI avec *S. aureus*).

En milieu liquide, les mesures de la turbidité sont faites dans un biophotomètre automatique *Bonet-Mauru* en présence de $10 \gamma/ml$ de pyrazole (30) et (31). Avec *S. aureus* il n'y a pas de différence significative entre le témoin et la culture contenant un de nos C-nucléosides. Avec *E. coli* par contre, le temps de latence n'est pas allongé comme nous l'attendions, mais au contraire légèrement raccourci : la culture contenant du phénylpyrazole (31) atteint 50% de transmission en $9 \frac{3}{4}$ heures, le témoin atteint cette valeur en 10h 30. L'effet est plus discret avec le pyrazole (30). De toute façon ce résultat est encourageant puisqu'il indique

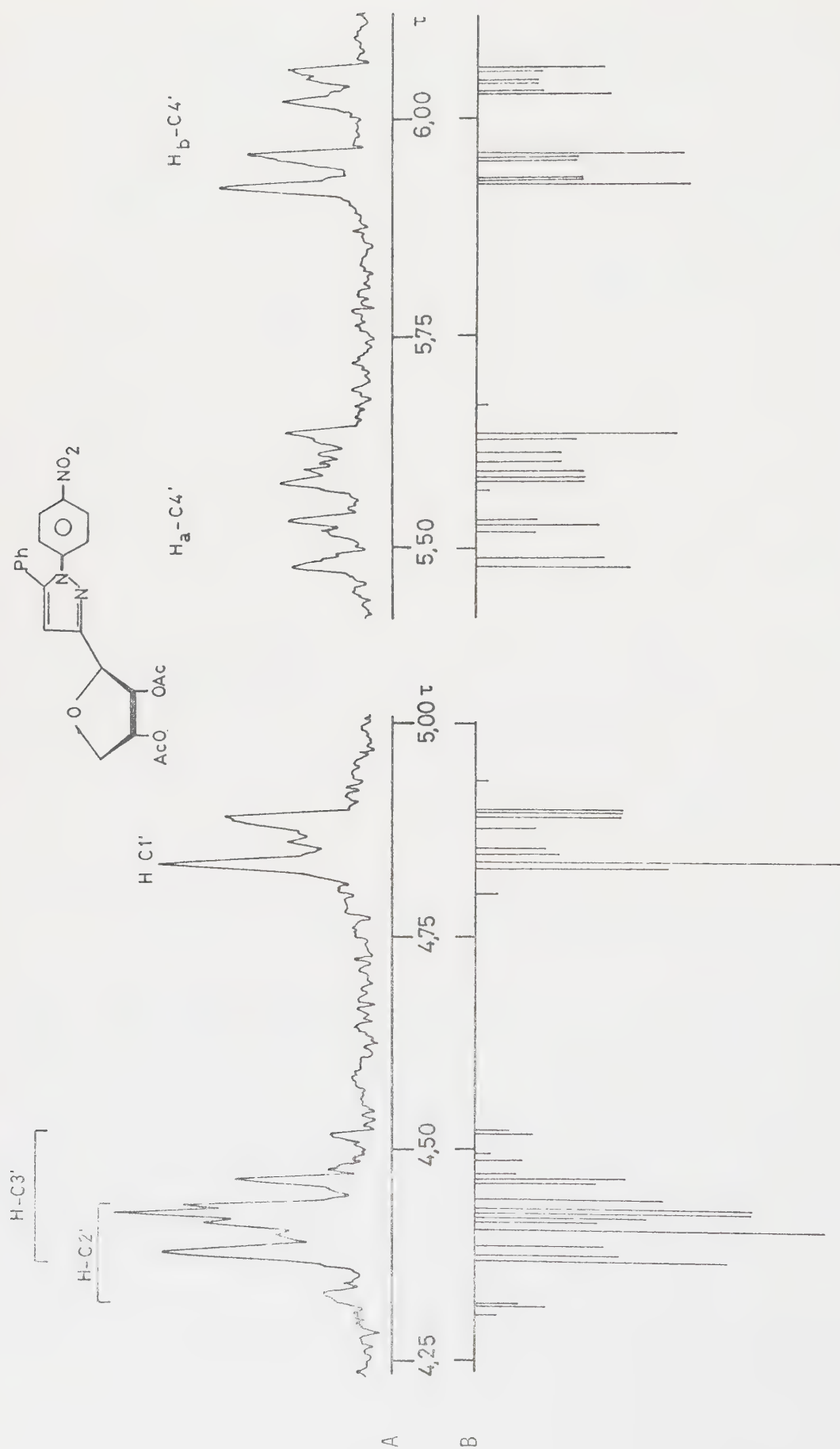


Fig. 30. Spectre de RMN. de (33) dans CDCl_3 (100 MHz, expansion en 250 Hz).

A.- Spectre enregistré. B.- Spectre calculé pour $J_{4'a,4'b} = -10,3\text{ Hz}$.

une métabolisation probable.

Des tests antiviraux et antitumoraux sont actuellement en cours.

III.6.- SYNTHESE DE C-NUCLEOSIDES ISOXAZOLIQUES.

III.6.1.- Action du phénylacétylène sur le chlorure d'oxime (24) et mécanisme concurrent de la cycloaddition.

Il nous a paru intéressant de synthétiser un C-nucléoside isoxazolique par la technique mise au point par *Tronchet et Le-Hong*. Il s'agit d'opérer dans des conditions classiques de cycloaddition en faisant réagir du phénylacétylène sur l'oxyde de nitrile généré *in situ* par adjonction lente de triéthylamine sur le chlorure d'oxime (24). En réalité, les oxydes de nitrile sont en équilibre avec leur chlorure dès pH 2 [355]. Outre l'intérêt synthétique, il nous importait de savoir si nous allions déceler un mécanisme concurrent de la cycloaddition en isolant ou en mettant en évidence une oxime acétylénique. *Morocchi et coll.* ont effectivement détecté de telles oximes en travaillant avec des oxydes de nitrile mais sans pouvoir les caractériser du fait de leur grande tendance à la cyclisation ; ces auteurs proposent, après des études cinétiques, l'existence d'un mécanisme concurrent de la cycloaddition et prouvent que l'isoxazole formé ne provient pas de l'oxime acétylénique [346-348].

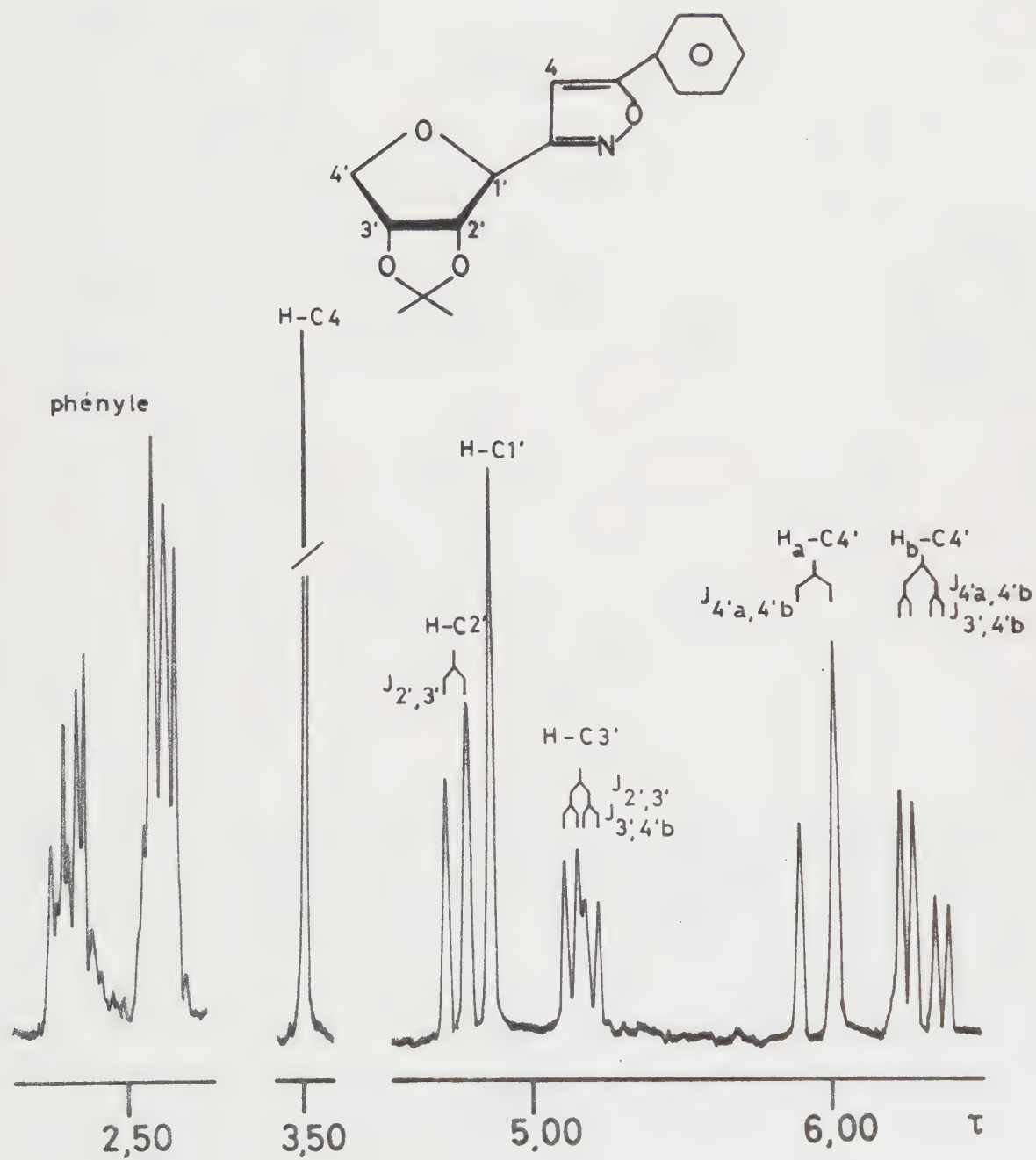
En faisant réagir un réactif de *Grignard* sur des chlorures d'oxime - voie classique d'obtention des isoxazoles [356] - *Tronchet et Le-Hong* ont isolé pour la première fois des oximes acétyléniques qu'ils ont pu caractériser [117] [121] [122] [180]. *Hamlet et coll.* [357] ont fait de même quelques mois plus tard.

Effectivement la réaction du chlorure d'oxime (24) et du phénylacétylène donne naissance à deux produits : l'un migrant à $R_f = 0,35$ (solvant 1), et révélabile au $KMnO_4$, l'autre à $R_f = 0,5$. Ce dernier produit est le phényl-5-isoxazole attendu (35) : son spectre de RMN. (voir Fig. 31, p. 219) en présente le pic aromatique H-C4 caractéristique ; les protons H-C5 des isoxazoles de *Le-Hong* apparaissent dans la région $\tau = 1,60$. Les protons de l'enveloppe ont l'aspect habituel aux C-nucléosides bloqués présentés jusqu'ici.

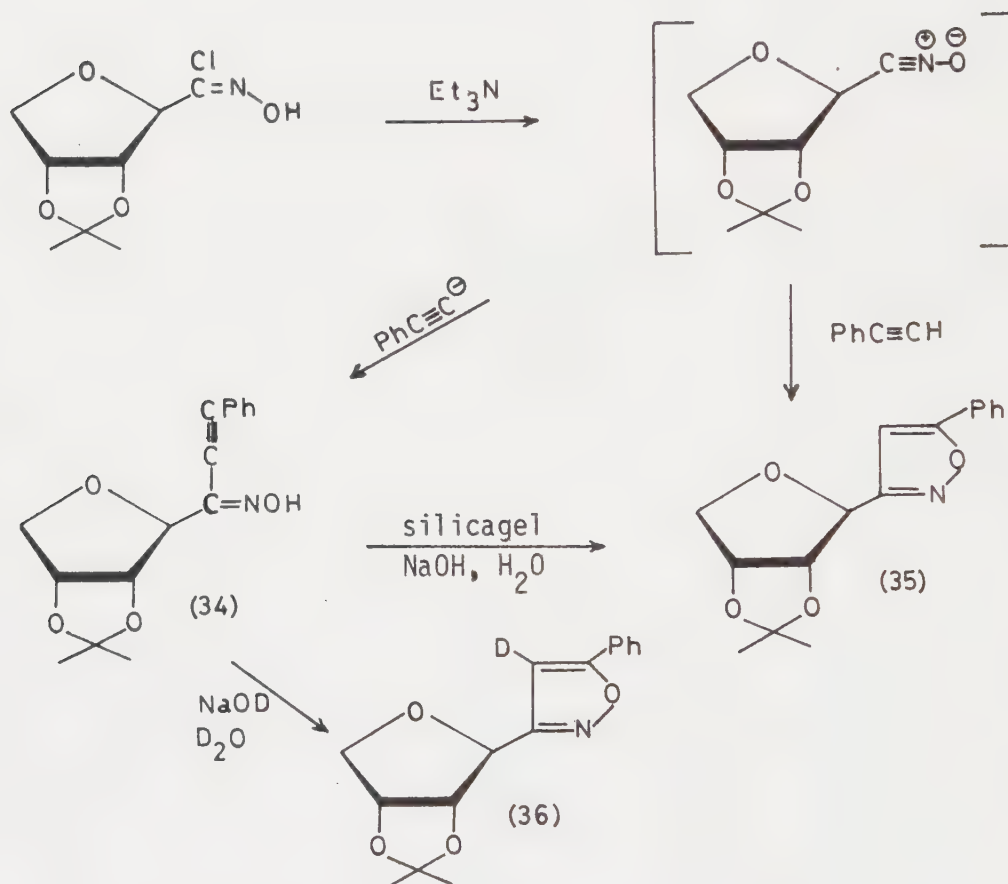
Le produit migrant à $R_f = 0,35$ devrait être l'oxime acétylénique (34). Malheureusement une tentative d'isolement chromatographique n'a permis d'obtenir qu'une quantité minime d'oxime (34) contaminée par de l'isoxazole (35), l'oxime se cyclisant au contact du silicagel semble-t-il. Cependant l'échantillon obtenu permet de déceler avec netteté des bandes IR. à $4,55 \mu m$, ($\nu_{C\equiv C}$) et à $3,01 \mu m$, (ν_{OH}). D'autre part le spectre RMN. du mélange obtenu - (35) + l'éventuel (34) - est proche du spectre de l'isoxazole pur (35). La seule différence notable se remarque au niveau du proton H-C4 de l'isoxazole qui ne s'intègre pas pour un proton du fait qu'il est évidemment absent dans l'oxime acétylénique : le taux d'oxime dans le mélange peut être ainsi estimé à 40%. L'adjonction de soude caustique dans le mélange brut de la réaction entraîne la formation exclusive d'isoxazole (35). Aussi pour prouver de manière plus décisive la présence d'oxime acétylénique dans notre milieu réactionnel avons-nous traité la solution par un mélange NaOD- D_2O . L'aspect par RMN. n'est naturellement pas modifié. Par SM. nous pouvons estimer à 39% la quantité d'isoxazole-D-4 (36) dans le mélange des deux isoxazoles : l'un deutérié provenant de l'oxime, l'autre hydrogéné provenant de la cycloaddition. *Le-Hong* a en effet vérifié que ses phényl-5-isoxazoles n'échangeaient pas leur proton H-C4 en milieu NaOD [1227] [1807].

Nous nous trouvons dans une situation très voisine de celle que nous avons rencontrée dans le cas de notre nitrilimine avec une réaction de cycloaddition conduisant à l'isoxazole (35) et une réaction concurrente d'addition nucléophile dont l'étape déterminante de vitesse est la formation de l'acétylure et qui aboutit à la formation d'oxime acétylénique (34).

Fig. 31. Spectre de RMN. de (35) dans CDCl_3 (90 MHz).



Les vitesses des deux réactions sont à nouveau presque égales, avec un léger avantage à la cycloaddition dipolaire-1,3. Nous pouvons représenter cette suite de réactions de la manière suivante :



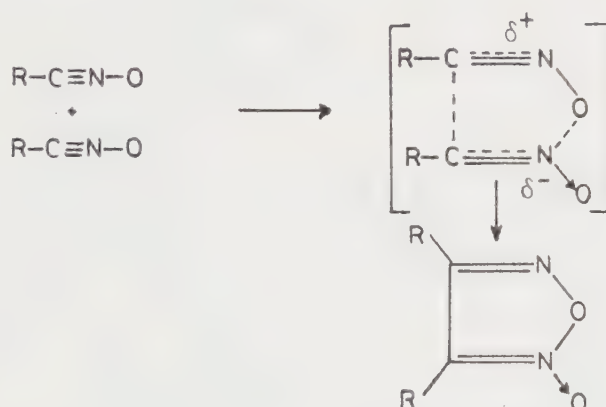
L'isoxazole-D-4 (36) va nous permettre d'étudier, dans le chapitre VI, les voies de dégradation empruntées par notre C-nucléoside isoxazolique en SM., étude d'ailleurs couplée avec celle du phénylpyrazole (28) et de son analogue -D-4 (29).

III.6.2.- Elaboration d'un diglycosylfuroxanne (37).

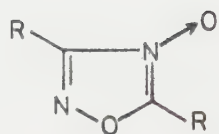
Un autre type de C-nucléoside peut-être synthétisé par simple dimérisation de notre oxyde de nitrile en furoxanne.

Dans des conditions de cycloaddition, c'est-à-dire en présence de dipolarophile, le furoxanne se forme si l'adjonction de triéthylamine est trop rapide ou si l'on utilise une solution trop concentrée de chlorure d'oxime. En absence de dipolarophile, la dimérisation est très aisée. Dans notre cas, le chlorure d'oxime (24) se transforme spontanément en furoxanne par simple migration chromatographique.

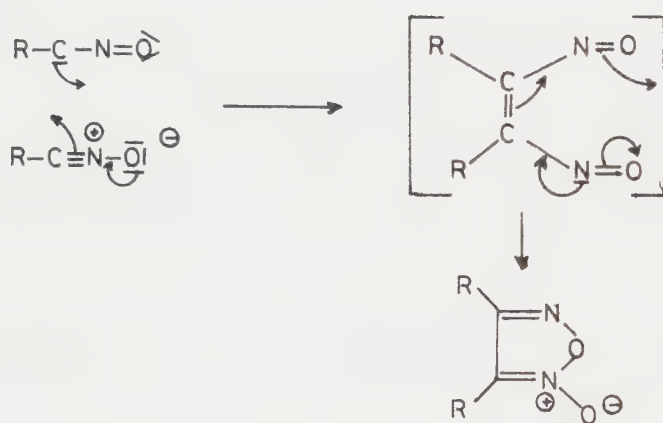
Il est tentant de voir dans cette dimérisation une cycloaddition dipolaire où une molécule d'oxyde de nitrile joue le rôle de dipôle, l'autre molécule celle du dipolarophile. Une telle hypothèse n'est pas déraisonnable puisque la réaction suit une cinétique de deuxième ordre [358], que la polarité du solvant est de peu d'importance et que l'effet des substituants est semblable à celui que l'on observe dans des cycloadditions classiques :



Jusqu'ici aucune preuve n'a été fournie du mécanisme "concerté" de cette dimérisation. D'autant plus que la cycloaddition avec un dipolarophile du type $C=X$ (X = hétéroatome) doit obéir au principe du gain maximum d'énergie. En d'autres termes, il faut que la somme des chaleurs de formation des nouvelles liaisons σ soit la plus élevée possible. Pour obéir à ce principe, la dimérisation devrait avoir lieu "tête bêche" et le produit d'une telle réaction n'a jamais été isolé :



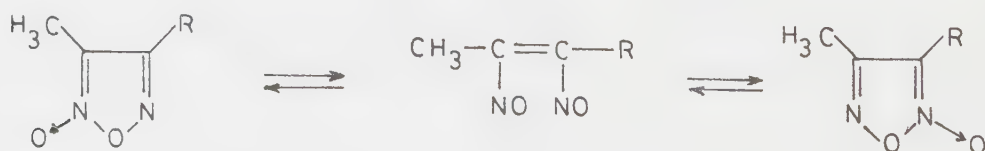
La forme carbène (voir p. 189) des oxydes de nitrile permet d'imaginer une autre possibilité :



L'équilibre détecté en RMN. à diverses températures (spectre de proton et de ^{17}O) entre l'o-dinitrosobenzène et le benzofuroxanne [359] étaye cette hypothèse :



Les furoxannes asymétriques sont également en équilibre par l'intermédiaire d'un dinitroso alcène [360] :



La dimérisation en furoxanne constitue la réaction chimique spécifique des oxydes de nitrile, connue d'ailleurs depuis la fin du siècle dernier [287].

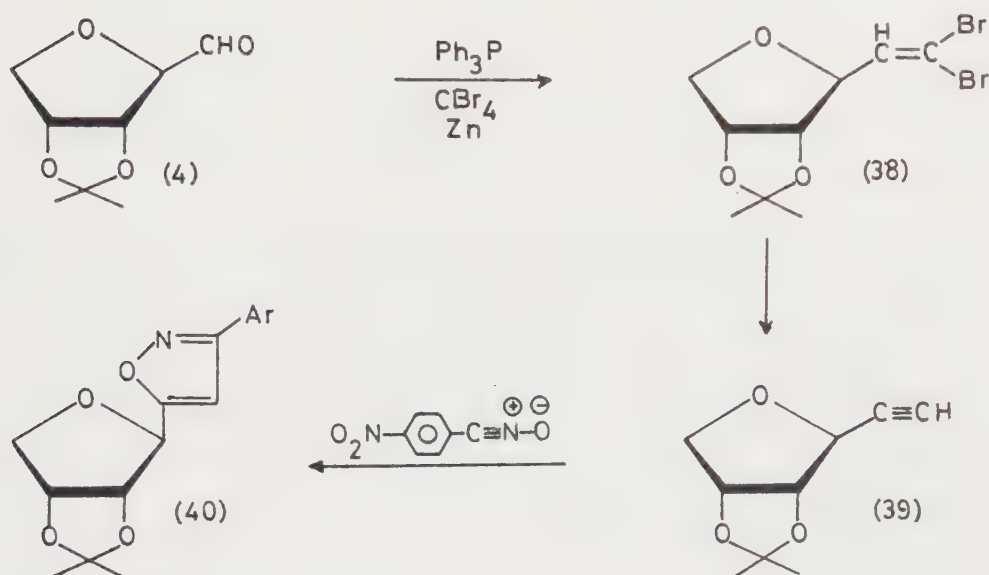
Notre furoxanne (37) présente en IR. les pics caractéristiques de sa classe à 6,24 et 6,28 μm ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$), à 6,70 et 6,83 μm ($\text{N}=\text{O}$), à 8,61 et 11,66 μm (oxadiazole-2-oxyde) [361]. La dissymétrie du noyau oxadiazole se manifeste par l'existence de deux séries de signaux pour les protons des restes glycosyles (voir Fig. 32, p. 223) ; les attributions ont été faites par double résonance et par INDOR. Les protons du cycle furannosique à proximité de l'oxygène extracyclique (reste 3-glycosyle) devraient être plus déblindés que leurs homologues, ceci étant surtout sensible au niveau des protons en *exo* (H-C2', H-C3' et H_b-C4'). Nous appelons (a) le sucre dont les protons H-C3' et H_b-C4' sont le plus déblindés. La différence de déplacement chimique est nette pour H_b-C4' ($\Delta \nu_{\text{a-b}} = -0,23$) et pour H-C3' ($\Delta \nu_{\text{a-b}} = -0,10$). Au niveau de H-C2' la différence est positive ($\Delta \nu_{\text{a-b}} = +0,07$), peut-être parce que la liaison N $\rightarrow$ O du furoxanne éclipse la liaison C1'-O_{cycle} de (a) ou du moins parce qu'elle se trouve assez loin de H-C2'.

En SM. les pics caractéristiques [180] M^+-16 (perte oxygène extracyclique) et M^+-31 ($\text{M}^+-\text{Me}-\text{O}$) sont visibles. Par contre les pics M^+-NO et $\text{M}^+-\text{N}_2\text{O}_2$ ne sont pas détectables.

III.6.3.- Généralités sur la synthèse d'un C-glycosyl-5-isoxazole (40).

Par cycloaddition d'un oxyde de nitrile dérivé de sucre il n'est possible d'obtenir que des C-nucléosides porteurs du reste glycosylique en position 3. Une nouvelle technique, celle de Corey et Fuchs [362], permet de remplacer un groupement formyle par un groupement éthylnyle. Adapté à notre aldéhyde (4), nous pourrions obtenir un sucre acétylénique

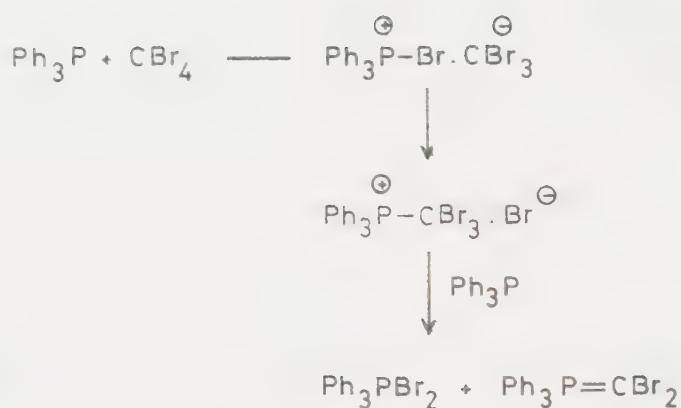
qui pourrait jouer le rôle de dipolarophile vis-à-vis d'un dipôle comme l'oxyde de *p*-nitrobenzonitrile et donner naissance à une nouvelle classe de C-nucléosides celle des glycosyl-5-isoxazoles :



III.6.4.- Préparation de l'alcène dibromé (38) et de l'alcyne (39).

Convertir un aldéhyde en dérivé acétylénique avec allongement d'une unité de la chaîne carbonée est d'un intérêt évident. Il s'agit en somme de l'extension à la synthèse d'alcynes de la réaction de *Wittig* propre aux oléfines. Le Laboratoire a appliqué avec succès cette réaction en chimie des sucres [230] [363].

Le réactif triphénylphosphine- CBr_4 (ou CCl_4) avait déjà été utilisé par *Ramirez et coll.* [364a] et par *Raulet et coll.* [364b] pour synthétiser des alcènes dihalogénés. Ce réactif semble agir par formation d'ylide du phosphore :



Corey et Fuchs [362] proposent deux méthodes : l'une avec 4 équivalents de Ph_3P et 2 de CBr_4 , l'autre avec 2 équivalents de Ph_3P , 2 de CBr_4 et 2 de poudre de Zn. Cette dernière méthode conduit à de meilleurs rendements. Le zinc doit régénérer la triphénylphosphine en réduisant le brome fixé sur Ph_3PBr_2 et éviter toute attaque du $\text{Br}^{\oplus}$ électrophile sur la double liaison de l'alcène formé.

L'oléfine dibromée (38) présente en IR. une bande à $6,23\ \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$). En SM., l'allure du spectre correspond à la présence simultanée de deux bromes : constellations typiques de pas 2 u.m. et d'abondances relatives 1:2:1 pour le pic moléculaire et le pic $\text{M}^{\oplus}\text{-Me}^{\bullet}$.

Le proton H-C2, en RMN., est fortement déblindé comme attendu. Les déplacements chimiques et les constantes de couplage ont été vérifiées par les programmes NMRIT et NMREN [245]. La constante de couplage $J_{2,3}$ (7,2 Hz) va nous permettre de calculer la population de la conformation antiparallèle C en solution, au niveau C2-C3 (voir tableau 38, page suivante).

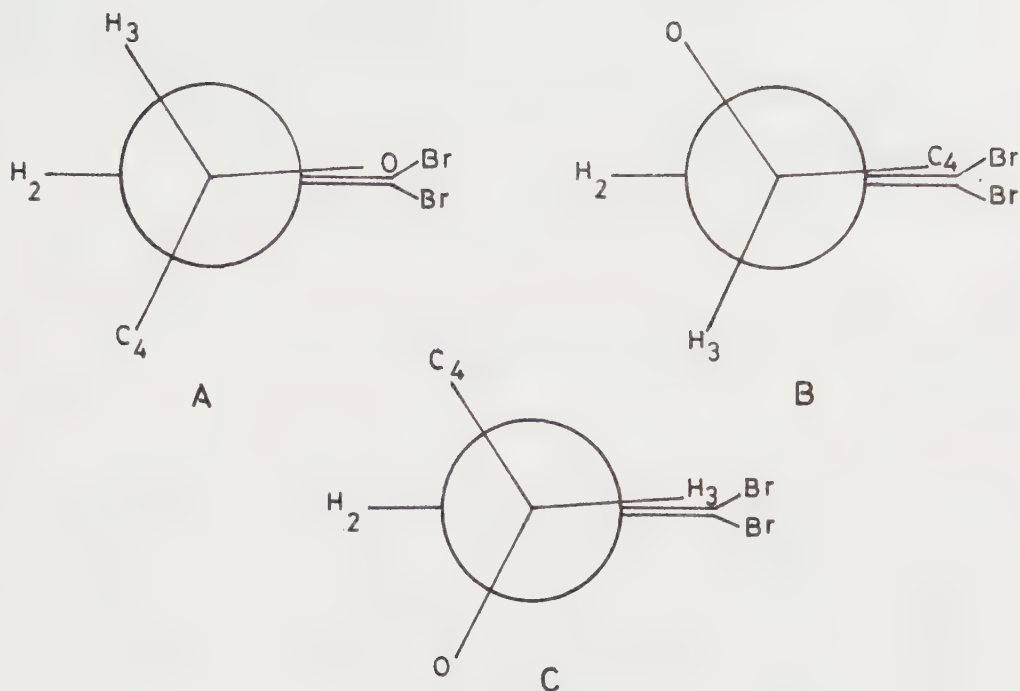


Tableau 38

Si l'on admet une valeur de J_{gauche} de 3,5 Hz et un J_{anti} de 11,5 Hz comme dans le cas des alcènes traités sous I.5.3.- nous calculons grâce à la formule :

$$^3J_{2,3}^{\text{est}} = 11,5 p + 3,5 (1-p) \quad p = \text{population antiparallèle}$$

$$p = 0,46$$

une population du conformère antiparallèle C de 46%. Cette valeur se rapproche des 39% calculé pour l'alcène *cis* méthylthiovinyle (13) et des 44% de l'oléfine *cis* cyanovinyle (10). Le conformère B de notre alcène dibromé (38) est gêné stériquement ce qui nous amène à :

46% de conformère antiparallèle C
54% de conformère gauche A.

L'alcène (38) subit une deshydrohalogénéation et l'arrachement d'un brome électrophile au moyen de *n*-butyllithium à -78°. l'acétylure de Li formé est

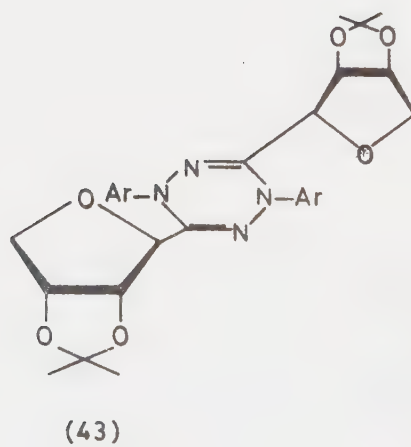
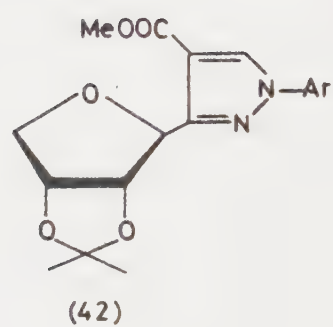
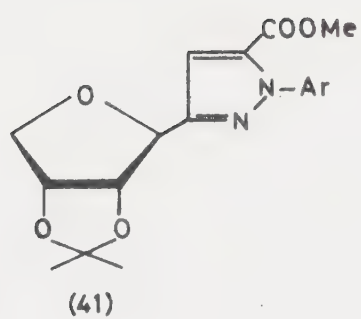
hydrolysé : l'alcyne (39) obtenu possède bien la bande $\nu_{C\equiv C}$ à 4,75 μm et la bande $\nu_{\equiv C-H}$ à 3,06 μm . Le spectre de RMN. ne se distingue guère de celui de son prédecesseur (38) au niveau des protons de l'enveloppe ; le proton acétylénique H-C1 ($\tau = 7,52$) présente un couplage à longue distance avec H-C3 assez important (2,3 Hz).

III.6.5.- Synthèse du 5-glycosylisoxazole (40).

Sur l'alcyne (39) nous avons effectué une cycloaddition en ajoutant par petites portions un dipôle stable, l'oxyde de *p*-nitrobenzonitrile. Le spectre de RMN., au niveau du reste glycosyle n'est pas sans rappeler celui de son analogue, le glycosyl-3-phényl-5-isoxazole (35). Il faut relever cependant un très petit couplage de 0,8 Hz entre le proton H-C4 de l'isoxazole et H-C1'. De tels couplages à longue distance n'ont jamais été observé dans les glycosyl-3-isoxazoles ni dans les séries de *Le-Hong* [117] [123] [125] [122] [180], ni dans la nôtre [312]. Par contre *Tronchet et Zumwald* [363] l'ont remarqué dans un autre 5-glycoside isoxazolique : ce couplage pourrait être diagnostique de la position du sucre sur l'isoxazole.

Les pouvoirs rotatoires des deux isoxazoles sont très voisins : $-96,8^0$ pour (40) et $-99,6^0$ pour (35) dans le chloroforme. Cette constatation renforce notre conviction d'une indifférence conformationnelle du cycle furannosique aux changements de la position de la liaison aglycone-sucre.

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE IV



CHAPITRE IV

REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION

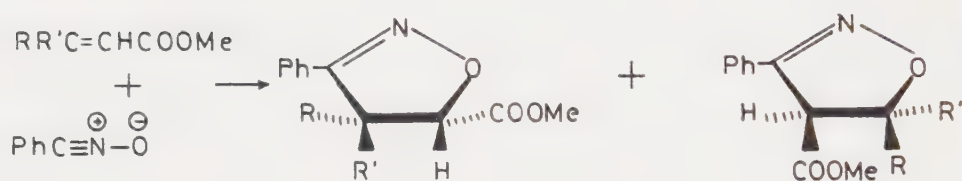
DIPOLAIRE-1,3.

IV.1.- GENERALITES.

A ses débuts, vers les années 60, la cycloaddition semblait offrir une voie d'accès sélective à l'un des deux hétérocycles isomères possibles, l'addition du dipôle sur le dipolarophile paraissant alors régiosélective : *Huisgen* pensait que la vitesse de la réaction, et donc la régiosélectivité, était gouvernée par la nature des substituants [326]. Le dipolarophile s'approche de manière à présenter son carbone le plus substitué du côté le moins encombré du dipôle : les pyrazoles, pyrazolines, isoxazoles, isoxazolines seront substitués en position 5. On savait déjà cependant que certains dipôles - tel le diazométhane - conduisaient souvent à deux pyrazoles ou pyrazolines isomères. Il est maintenant établi que de nombreux dipôles sont susceptibles d'additionner dans

les deux sens les dipolarophiles, surtout si ces derniers comportent une insaturation conjuguée.

Avec des oxydes de nitrile et des dipolarophiles conjugués *Sustmann* détecte la formation de paires d'isoxazolines dont il réussira à calculer les pourcentages [366] :



	%	%
R = Me R' = Me	16*	84*
R = H R' = Me	34	66
R = H R' = Ph	30	70

Tableau 39

Quant aux nitrilimines elles réagissent avec les alcènes monosubstitués ou *gem*-disubstitués pour donner des pyrazolines portant leur substituant en 5 ; avec les oléfines disubstituées en 1, 2 ou avec des alcynes actives *Huisgen et coll.* observent les deux sens d'addition [368] :

* Christl, refaisant cette expérience, trouvera un rapport de 0/100 [367].

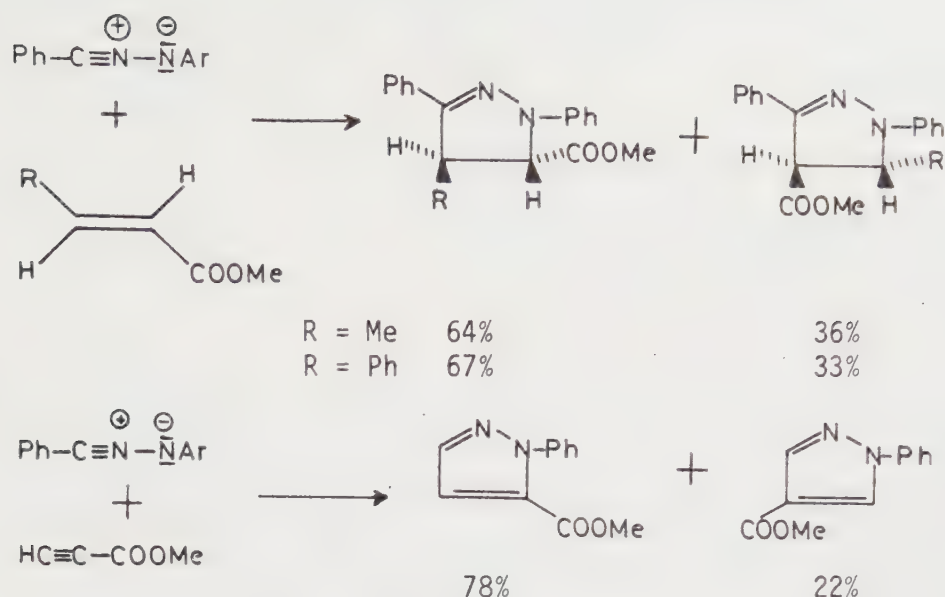


Tableau 40

Sustmann avait proposé des effets stériques pour expliquer ses paires d'isoxazolines. *Christl* avec les oxydes de nitrile [367] et *Fliege* avec les nitrilimines [369] essayeront de tirer au clair l'importance respective des facteurs stériques et électroniques. Ces deux types de facteurs étaient les plus invoqués [326] [327] [365] [370] [371].

Récemment, les facteurs orbitaux et surtout les coefficients des orbitales frontières ont été introduits avec un certain succès pour prédire l'orientation ou du moins la justifier *a posteriori* [372-379].

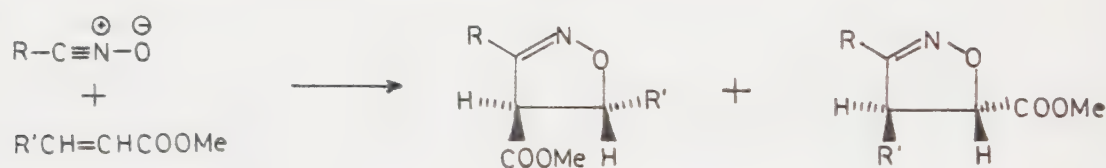
Les cycloadditions ont inspiré deux revues très circonstanciées à *Bastide et coll.* [328] ; ils y traitent du phénomène de l'orientation en insistant sur son aspect synthétique.

Il est intéressant de relever que *Firestone* [342] [343] avait fondé en

partie sa théorie d'un mécanisme radicalaire sur l'existence de quelques exceptions à la stéréosélectivité, rares à l'époque, plus connues maintenant.

IV.2.- EFFETS STERIQUES ET ELECTRONIQUES.

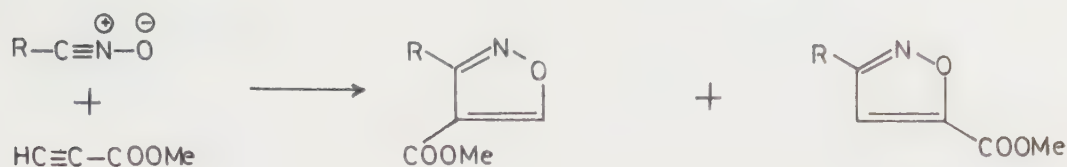
Nous avons déjà invoqué l'hypothèse stérique ; cependant, l'homologue le plus simple des oxydes de nitrile, l'acide fulminique $\text{HC}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$ donne des quantités appréciables et parfois majoritaires de l'isomère portant le groupe carbométhoxy en 4. D'autres oxydes de nitrile très encombrés, le pivalonitrile N-oxyde et le triméthyl-2,4,6-benzonitrile N-oxyde donnent parfois des rapports d'isomères isoxazoliniques assez proches de ceux obtenus avec l'acide fulminique [367] :



R	R'	%	%
H	Me	38	62
CMe ₃	Me	86	14
Me ₃ -2,4,6-C ₆ H ₂	Me	73	27
H	Ph	76	24
CMe ₃	Ph	78	22
Me ₃ -2,4,6-C ₆ H ₂	Ph	64	36

Tableau 41

Le phénomène n'est pas plus tranché dans le cas des alcynes [367] :

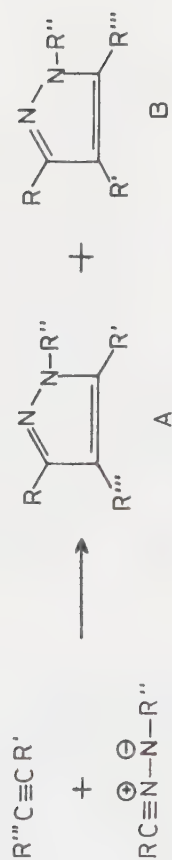


R	%	%
H	16	84
CMe ₃	9	91
Me ₃ C ₆ H ₂	72	28

tableau 42

On pourrait admettre qu'un groupe méthyle sur le dipolarophile est plus encombrant qu'un groupe méthoxycarbonyle. Mais l'étude comparative de *Fliege* bat en brèche cette hypothèse ; il étudie le comportement de nitrilimines diversement encombrées avec un même dipolarophile éthylénique ou acétylénique et constate des différences étonnamment faibles entre les taux des isomères [369], ce qui nous permet de considérer les facteurs stériques comme incapables d'expliquer à eux seuls les phénomènes observés (voir tableau 43, p. 236).

Les facteurs électroniques, déjà utilisés pour expliquer l'activation due à la conjugaison, semblent plus importants [325]. En admettant que la cycloaddition soit un mécanisme concerté à un stade sans être synchrone, il se pourrait que les charges partielles des substituants impliqués dans la conjugaison favorisent la formation de l'une des deux liaisons σ . Selon l'équipe de *Münich*, dans les oxydes de nitrile et les nitrilimines (surtout les diphénylnitrilimines), les centres électrophile et nucléophile ne sont pas prédéterminés et deux E.T. peuvent se développer conduisant aux deux isomères [325] [367] [369] :



Dipolarophile R'''-C≡C-R'	Rapport A/B avec les dipôles		
	PhC≡N-N-Ph $\oplus \ominus$	MeC≡N-N-Ph $\oplus \ominus$	PhC≡N-N-Me $\oplus \ominus$
HC≡CPh	100/0	100/0	90/10
HC≡C-COOMe	78/22	84/16	75/25
MeC≡C-COOMe	23/77	45/55	28/72
PhC≡C-COOMe	4/96	22/78	18/82

Tableau 43

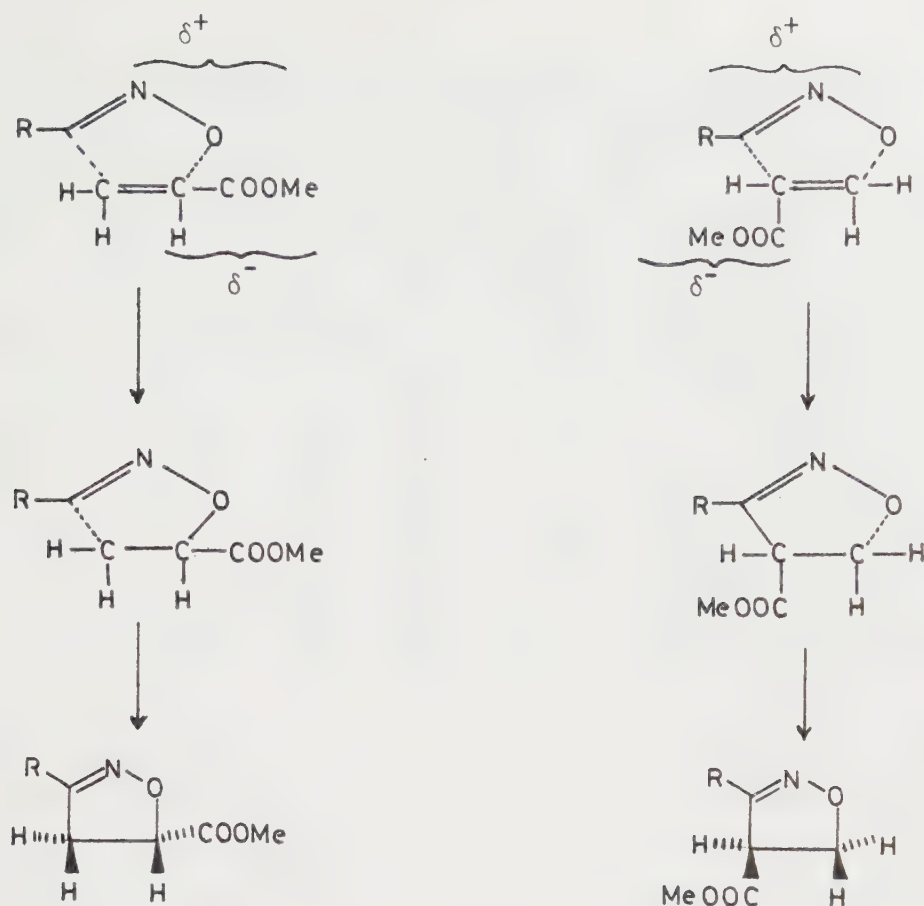


Figure 30

Pour *Huisgen* et son équipe il s'agit donc de deux mécanismes concertés concurrents ; quatre isomères sont effectivement isolés lors des expériences avec deux dipolarophiles en compétition. Ils traitent le phénomène en termes de différence d'énergie libre d'activation ($\Delta \Delta G^\ddagger$) entre les deux sens d'addition et en termes de compétition cinétique grâce aux constantes de vitesse k selon l'équation [367] [369] :

$$\Delta \Delta G^\ddagger = RT \cdot \ln \frac{k_A}{k_B}$$

k_A = constante de vitesse de l'isomère A.

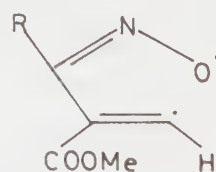
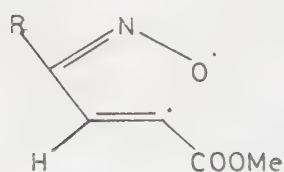
k_B = constante de vitesse de l'isomère B.

Dans le tableau 44 figurent les différences d'énergie libre d'activation correspondant à divers taux d'isomères (calcul à 80°) :

$\frac{k_A}{k_B}$	Taux isomères	$\Delta \Delta G^\ddagger$ (kcal/mole)
1000	99,9/0,1	4,85
100	99/1	3,23
10	91/9	1,62
5	83/17	1,13
3	75/25	0,77
2	67/33	0,49
1	50/50	0

Tableau 44

Christl [367] tire argument de ces calculs pour signaler que les diradicaux de *Firestone* [342] [343] auraient des différences d'énergie dépassant largement 1 kcal/mole et qu'ils ne pourraient donc plus être à l'origine des deux sens d'addition :

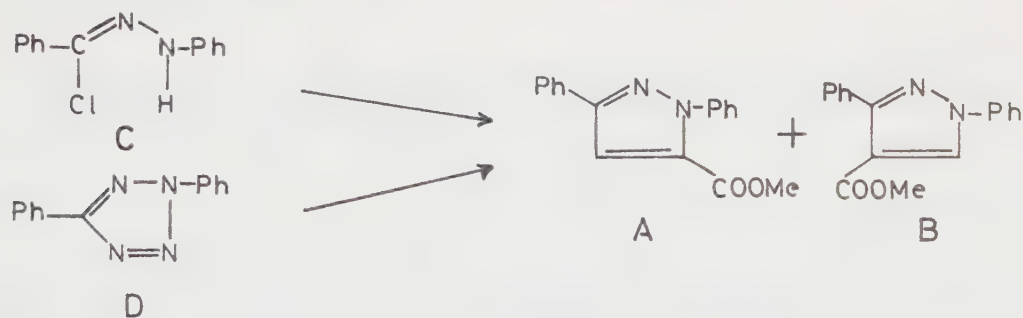


Firestone, cependant, effectue ses calculs d'énergie d'activation sur des structures de *Linnett* (voir p. 192) et ils sont en accord avec les valeurs expérimentales.

Des études cinétiques récentes n'ont pas permis de trancher entre *Huisgen* et *Firestone*, *Beltrame et coll.* d'une part [344], *Stephan et coll.* d'autre part [345] trouvent une corrélation de *Hammett* non linéaire affectant une

forme de V qui peut correspondre à un changement de mécanisme, à une réaction en plusieurs stades ou à un mécanisme radicalaire [345]. Un solvant polaire ne change guère la vitesse de la réaction dans le cas d'arylacétylènes substitués par un méthyle en *para* alors que cette vitesse double avec un chlore et quintuple avec un nitro dans la même position. Ce comportement serait assez compatible avec une réaction concertée dans le cas de groupements électrodonneurs, inaptes à stabiliser une charge négative, et avec une réaction d'attaque nucléophile dans le cas de groupements électroattracteurs qui stabiliseraient cette charge. *Huisgen* consteste d'ailleurs ces cinétiques directes, la seule technique valable, selon lui, consistant à établir des constantes de vitesse concurrentielles k_2 par utilisation de paires de dipolarophile dans la réaction [377].

Nous insistons beaucoup sur ce mécanisme si controversé qui n'est pas sans importance pour la régiosélectivité. *Fliege* [369] pense, en effet, pouvoir exclure un mécanisme nucléophile à deux stades, concurrent de la cycloaddition et conduisant à l'hétérocycle "anormal" : il n'observe que des écarts assez minimes dans le taux des pyrazoles formés A et B en variant de façon dramatique les conditions opératoires :



Produit Départ	Solvant	Température	Rapport $\frac{A}{B}$
C	Benzène	80°	78/22
D	-	160°	79/21
D	-	15° ($h\nu$)	87/13

Tableau 45

Nos propres résultats (voir IV.5.-) sont en désaccord avec ceux de *Fliege* : la proportion des pyrazoles dépend des conditions opératoires et en particulier de la température. Il n'est donc pas exclu que deux mécanismes différents puissent se disputer la nitrilimine.

IV.3.- FACTEURS ORBITALAIRES.

C'est à l'instigation de *Hudson et Klopman* [380] en 1967 que les problèmes de réactivité chimique ont été abordés à l'aide de la théorie des perturbations. La perturbation suscitée par l'interaction d'un nucléophile et d'un électrophile, dans un solvant donné, provoque un changement d'énergie dans le système ; cette énergie de perturbation peut s'inscrire sous la forme simplifiée [379] [372] :

$$\Delta E_p = \frac{k_1 q_r q_s + k_2}{(E_m^* - E_n^*)}$$

$\left. \begin{matrix} q_r \\ q_s \end{matrix} \right\}$

charges portées par les atomes
qui vont se lier.

$\left. \begin{matrix} k_1 \\ k_2 \end{matrix} \right\}$

paramètres dépendant des condi-
tions réactionnelles.

$E_m^* - E_n^*$: niveaux énergétiques des orbitales frontières entre la plus haute orbitale moléculaire occupée du nucléophile (HOMO) et l'orbitale la plus basse inoccupée de l'électrophile (LUMO).

Si le premier terme représentant les interactions de charges est dominant la réaction est sous contrôle des charges. Si le deuxième terme, qui figure les interactions dans la formation d'une liaison covalente, domine, la réaction est sous contrôle des orbitales frontières, contrôle d'autant plus puissant que la différence HOMO-LUMO sera plus faible.

A partir de 1971 cette méthode sera étendue avec un succès certain à la réaction de *Diels-Alder* [381] et à la cycloaddition dipolaire-1,3 par

Fukui, Sustmann, Houk et Bastide [372-379]. Les altérations de la vitesse causées par des substituants électroattracteurs ou électrodonneurs s'expliquent ainsi par des différences d'énergie entre HOMO et LUMO, une différence réduite entraînant une accélération, une différence augmentée un ralentissement de la réaction [373] [374].

L'équation générale suivante permet de tenir compte à la fois des relations statiques des deux réactifs (énergies E_i et E_j , coefficients atomiques C_{ir} et C_{js}) et leurs relations dynamiques (carré de l'intégrale de résonance β_{rs}) qui dépendent de la nature des atomes et de leurs distances, de la disposition spatiale des orbitales :

$$E_{\text{int}} = \sum_i^{\text{occ}} \sum_j^{\text{lib}} + \sum_i^{\text{lib}} \sum_j^{\text{occ}} 2 \cdot \frac{\left[\sum_{r,s} C_{ir} \cdot C_{js} (\beta_{rs}) \right]^2}{E_i - E_j}$$

E_{int} : énergie d'interaction.

$\left. \begin{matrix} C_{ir} \\ C_{js} \end{matrix} \right\}$ coefficients des orbitales i et j des atomes r et s .

$\left. \begin{matrix} E_i \\ E_j \end{matrix} \right\}$ énergies des orbitales i et j correspondantes.

β_{rs} : intégrale de résonance des liaisons partiellement formées (fonction linéaire de l'intégrale de recouvrement S).

Avec des dipôles simples tout d'abord - diazométhane [375] - puis complexes - oxydes de nitrile, diphénylnitrilimine, phénylazide ... [378] - Bastide et coll. peuvent prévoir le sens de l'addition et très souvent l'estimer quantitativement dans des limites satisfaisantes, surtout avec des alcènes [378a]. Avec les alcynes, si l'hétérocycle prépondérant est prévu correctement dans la majorité des cas, l'estimation du rapport des isomères formés peut s'écarter assez fortement des valeurs expérimentales [378b] ; il est nécessaire de faire intervenir des interactions secondaires entre les orbitales frontières, surtout au niveau des extrémités du dipôle et des substituants du dipolarophile [378b].

Huisgen et coll. [377], pour la cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile et de l'ester méthylique de l'acide acrylique, proposent une représentation des interactions HOMO-LUMO qui doit pouvoir être étendue sans difficulté aux nitrilimines :

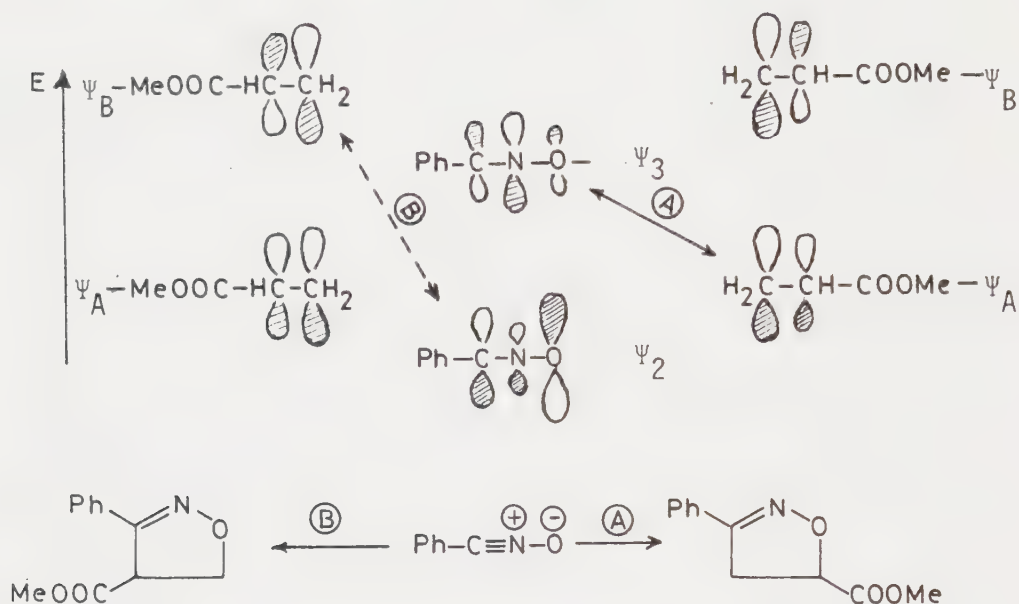


Figure 31

L'interaction (A) entre Ψ_A et Ψ₃ est la plus favorable parce que la différence entre l'énergie de ces orbitales est la plus réduite : elle conduit à l'isoxazole substitué en C-5. L'interaction (B) entre Ψ₂ et Ψ_B conduit à l'isoxazole substitué en C-4, produit minoritaire.

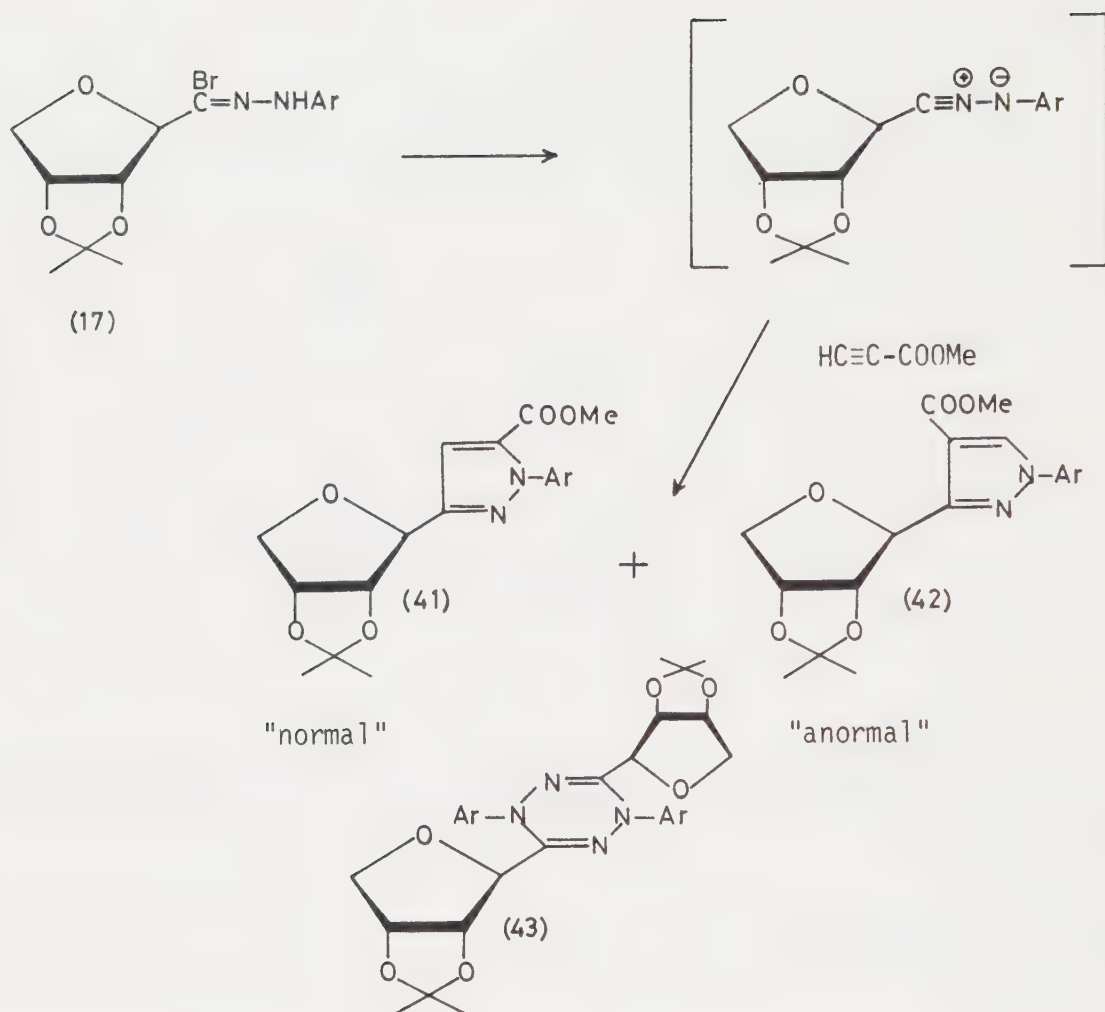
Nguyen Trong Anh et coll. [381] ont introduit l'utilisation dans l'étude des réactions de *Diels-Alder*, des notions de dureté et de mollesse : les deux centres mous de chaque réactif devraient être les sites privilégiés pour la formation de la nouvelle liaison σ. Ils se proposent d'étendre cette notion à la cycloaddition dipolaire-1,3 et -2,2. Leurs calculs, cependant, constituent une variante de ceux de Bastide ; l'intégrale de résonance β_{rs} en est absente.

L'avantage de la méthode des perturbations est d'apporter une explication logique au problème de la régiosélectivité dans l'hypothèse d'un mécanisme multi-centre concerté. La prévision de l'orientation semble souvent quantitative. Les théoriciens qui ont élaboré ces élégants calculs ont admis implicitement un rapport constant des isomères ; or, du moins avec notre nitrilimine générée à partir du bromure d'hydrazonoyle (17), nous verrons que les conditions (solvant, température, équivalent de triéthylamine ...) peuvent faire varier ce rapport de 13/87 à 50/50. La cycloaddition emprunte probablement cette voie concertée généralement admise mais d'autres mécanismes concurrents ne sont pas totalement exclus (voir cinétiques de *Beltrame et coll.* [344], de *Stephan et coll.* [345], p. 238).

IV.4.- ACTION DU PROPARGYLATE DE METHYLE SUR LE BROMURE D'HYDRAZONOYLE (17).

IV.4.1.- Introduction.

Intéressé par le problème de la régiosélectivité, nous avons utilisé du propargylate de méthyle, un dipolarophile conjugué sur le dipôle assez encombré qu'est notre nitrilimine. En quantité variable suivant les conditions opératoires (voir IV.5.-) nous isolons par CCM. trois produits : le carbométhoxy-5-pyrazole (41) dérivé "normal" d'addition, le carbométhoxy-4-pyrazole (42) dérivé "anormal" et enfin une tétrazine "dimère" de la nitrilimine (voir schéma page suivante).



IV.4.2.- Propriétés des carbométhoxypyrazoles (41) et (42).

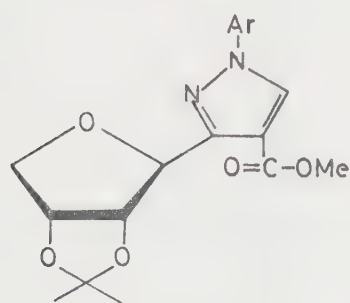
La séparation chromatographique est possible à condition de ne pas dépasser 100 à 120 mg par plaque de 20 x 40 cm (destinée à en supporter 400 mg) ; la tétrazine (43) a tendance en effet à cristalliser au contact du silicagel.

L'attribution de la structure des pyrazoles se fait sur la base des spectres de RMN. : le signal à $\tau = 2,97$ correspond au proton H-C4 du carbométhoxy-5-pyrazole (41) (voir figure 32, p. 246), le signal à $\tau = 1,44$ au proton H-C5 du pyrazole (42) substitué en C4 (voir figure 33, p. 247). Nous avons relevé des valeurs tout à fait comparables

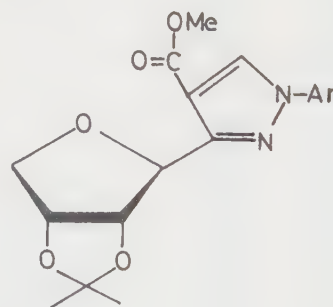
pour les protons des six pyrazoles du chapitre III (de 1,52 à 2,03 pour H-C5, de 2,71 à 3,49 pour H-C4). Un tableau récapitulatif concernant les déplacements chimiques des quatorze C-nucléosides pyrazoliques décrits dans ce travail peut être consulté à la page 262 (tableau 51).

L'examen des figures 32 et 33 permet de constater deux différences fondamentales : le proton H-C1' du pyrazole "anormal" (42) est fortement déblindé (-0,54 ppm) par rapport à celui du pyrazole non substitué de référence (26) alors que celui du pyrazole "normal" (41) ne l'est pas (+ 0,03 ppm) ; d'autre part le système ABX classique des protons géminaux H-C4' et de H-C3' ne se retrouve que dans le spectre du pyrazole "normal" (Fig. 32, p. 246) : il devient, dans le glycoside "anormal" (Fig. 33, p. 247), un système dégénéré du type AA'X avec $\tau_{AA'} = 5,88$ (-0,29 ppm par rapport au pyrazole de référence (26)).

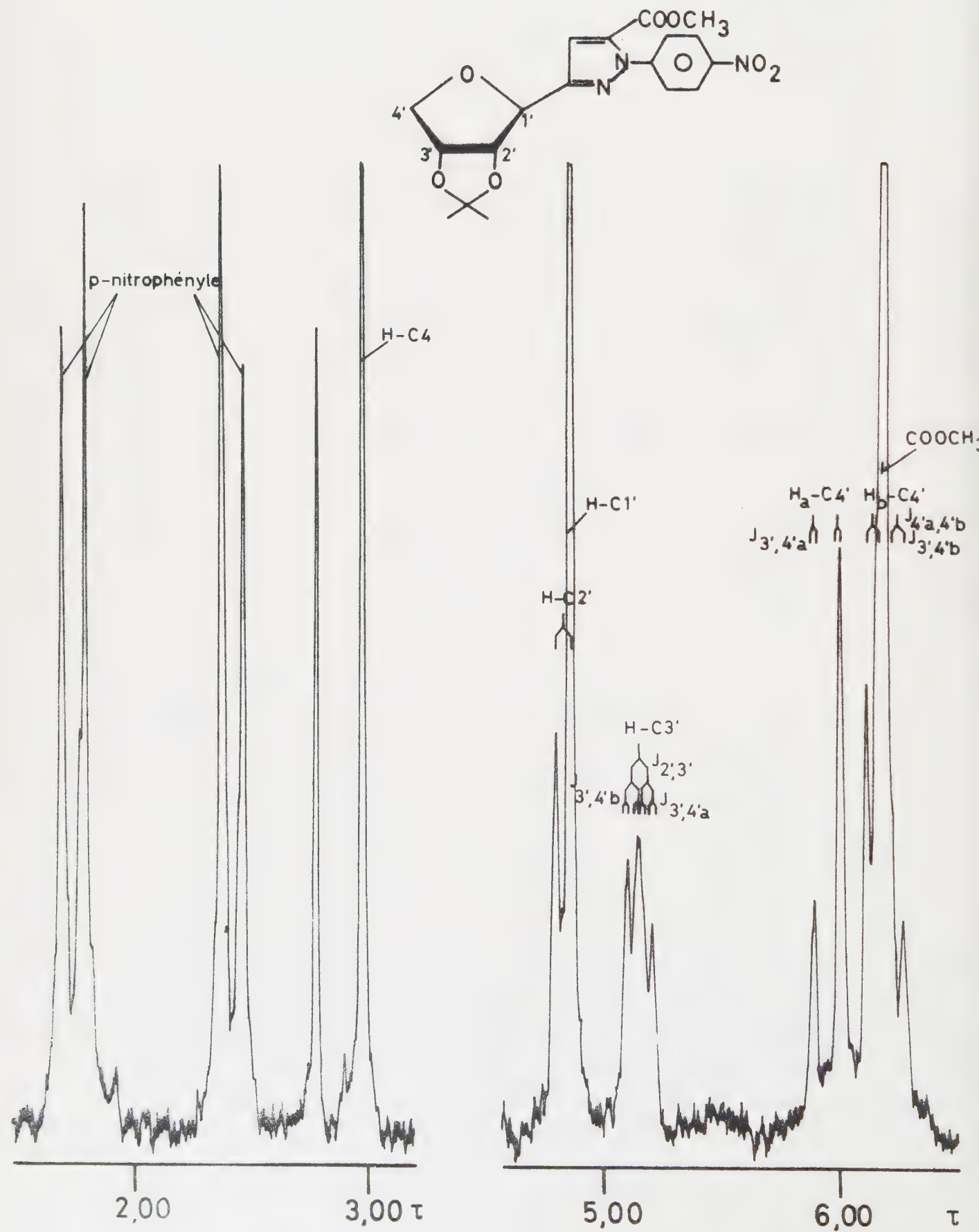
Le premier phénomène pourrait s'expliquer par la rotation de la base autour de la liaison C1'-C3 aboutissant à un déblindage du proton H-C1' en conformation *s-anti* :

*s-anti*

"anormal"

*s-syn*

Ce déblindage n'est pas sensible dans le cas du pyrazole "normal" (+ 0,03 ppm pour H-C1' par rapport au pyrazole de référence (26)) parce que le groupe carbonyle déblindé les hydrogènes situés dans le plan et dans l'axe à condition de ne pas en être trop éloigné [249].

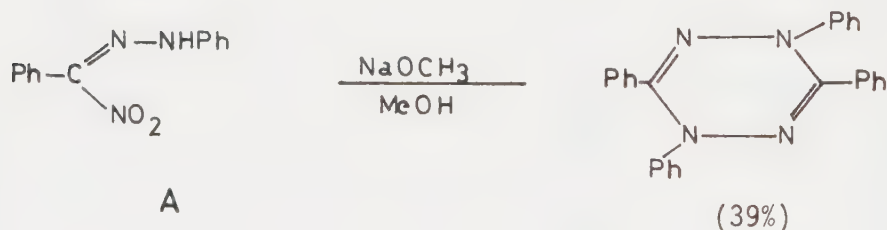
Fig. 32. Spectre de RMN. de (41) dans CDCl_3 (90 MHz).

Il est assez probable que le carbométhoxy-5-pyrazole soit, lui, en équilibre *s-syn-s-anti* sans que le phénomène soit perceptible en RMN.. Nous reparlerons de la conformation de ces composés au niveau de la liaison base-sucre sous VI.3.-.

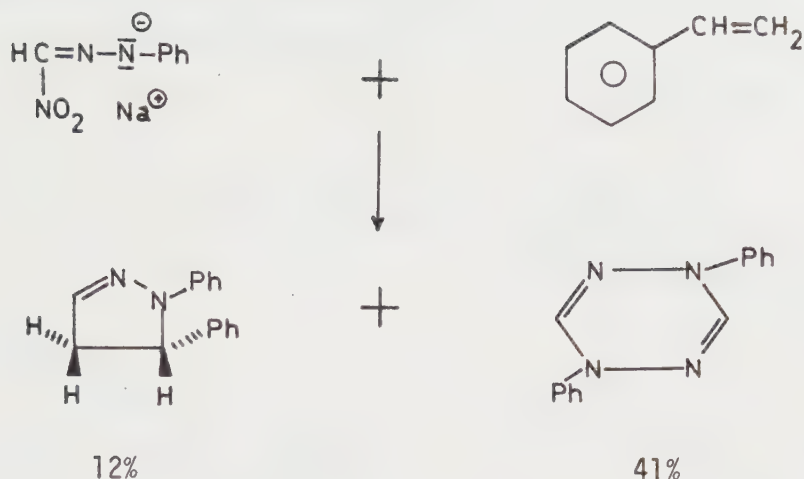
IV.4.3.- Tétrazine (43) : mécanisme de la formation et description.

Si la "dimérisation" des oxydes de nitrile en furoxannes est classique (voir III.6.2.-), celle des nitrilimines est beaucoup plus rare [323] [369] surtout en présence de dipolarophile [369] [120]. Notre tétrazine est d'ailleurs le premier exemple de C-nucléoside "double" à posséder une telle base [120].

En 1901 déjà, *Bamberger et Grob* [382] avaient proposé une "dimérisation de l'unité $C_6H_5-C=N=N-C_6H_5$ " dans la réaction :

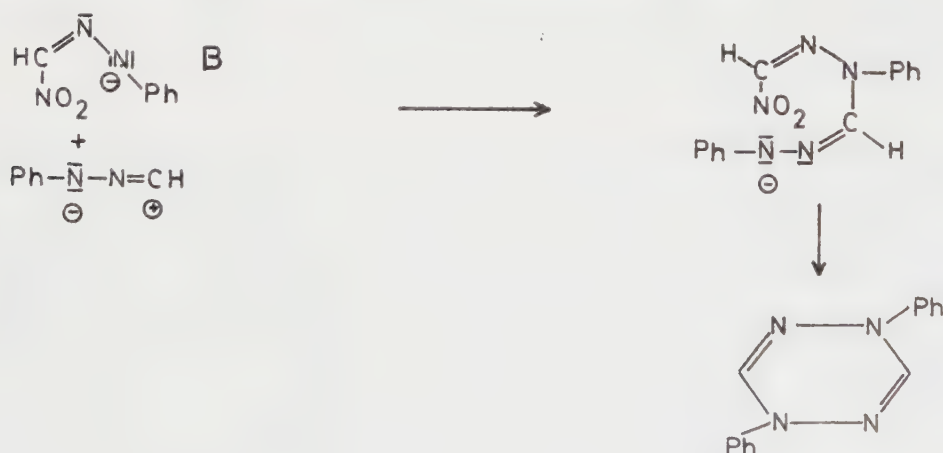


Huisgen et coll. isolent la même tétrazine en traitant l' α -nitrophénylhydrazone A par de la triéthylamine et de l'iodure de sodium alors qu'en présence de dipolarophile ils n'obtiennent que les pyrazoles ou pyrazolines classiques [323]. *Fliege* par contre [369], partant du sel sodique d'une α -nitrohydrazone et de styrène obtient une grosse majorité de tétrazine :



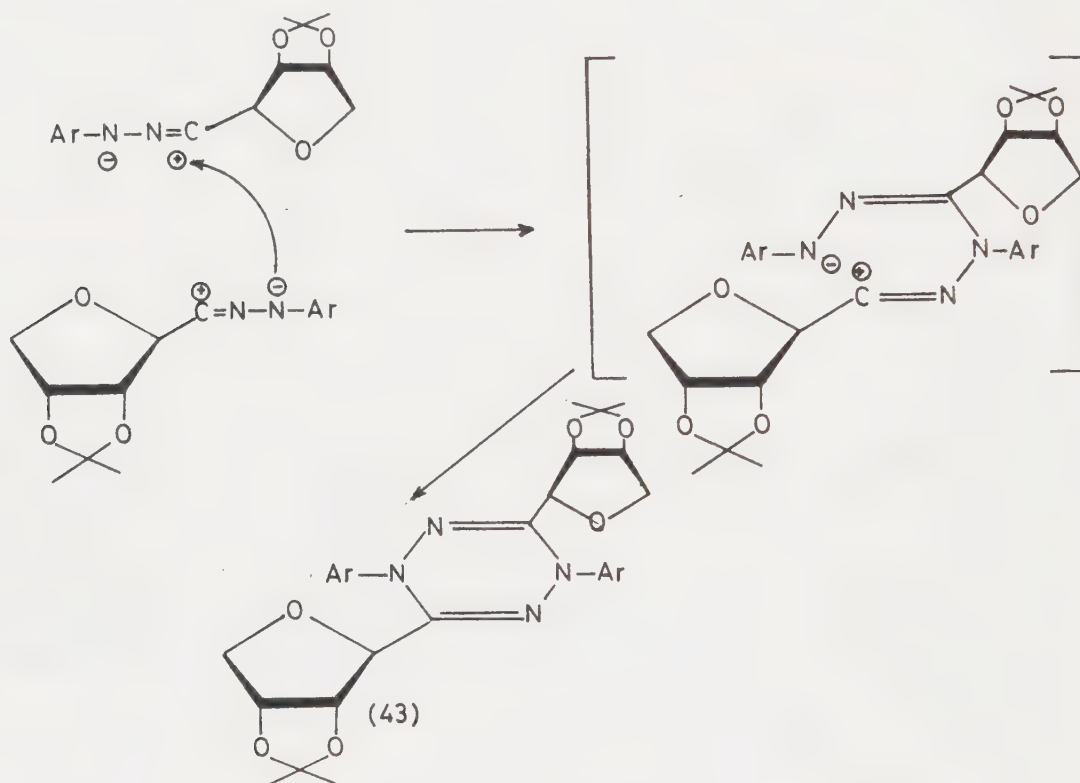
Les dimères obtenus ne sont pas les analogues des furoxannes formés à partir des oxydes de nitrile. Quant au mécanisme de la dimérisation, il ne peut s'agir d'une cycloaddition thermique à plusieurs centres: $3+3 \rightarrow 6$ entre deux molécules de nitrilimine l'une jouant le rôle de dipôle, l'autre de dipolarophile : les règles de *Woodward-Hoffmann* [340], en effet, l'interdisent.

Pour *Huisgen* [323] et pour *Fliege* [369] le mécanisme le plus probable fait réagir une molécule de nitrilimine sur l'anion B :



L'attaque nucléophile de l'azote de la nitrilimine sur le carbone d'une

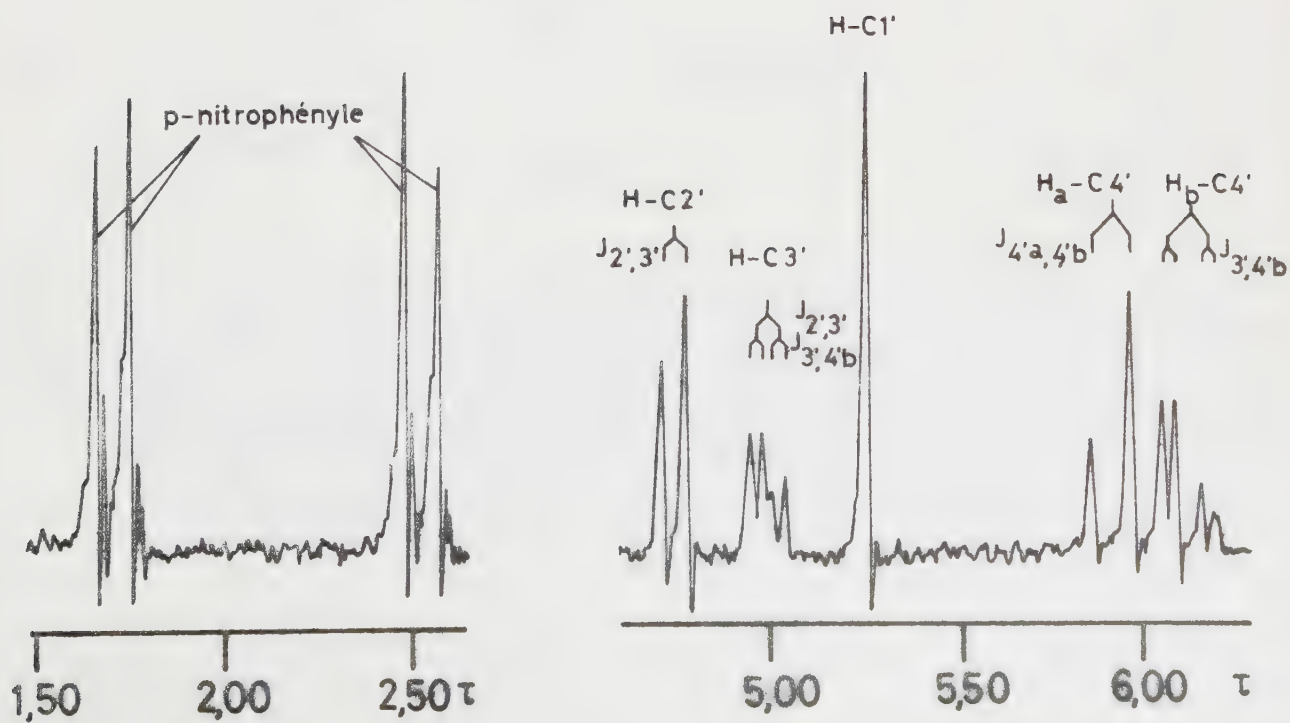
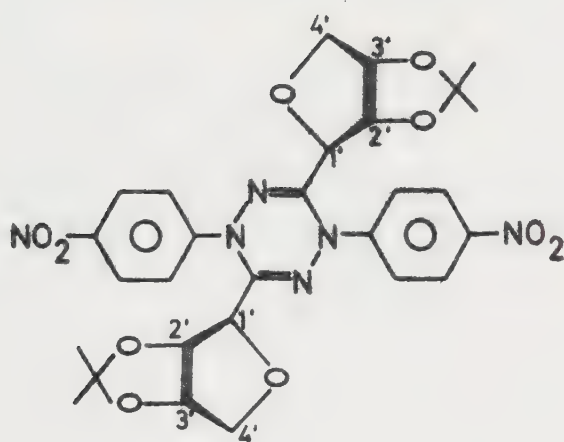
seconde molécule de nitrilimine leur paraît peu vraisemblable, l'anion B étant très nucléophile. Cependant, dans notre cas, cette hypothèse est logique :



La tétrazine (43) étant symétrique, les divers protons des deux restes glycosyles sont équivalents (voir Fig. 34, p. 251). Il n'y a pas de couplage entre $\text{H}-\text{C}3'$ et $\text{H}_a-\text{C}4'$, le proton *endo*.

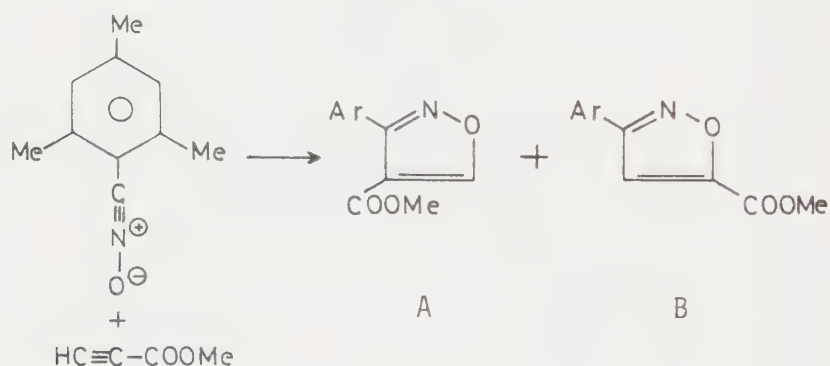
Le manque de volatilité de ce glycoside n'a pas permis l'enregistrement du spectre de masse selon la technique classique. Il a fallu faire un enregistrement photographique du spectre et mesurer l'abondance relative des ions après transcription sur papier à l'aide d'un microdensitomètre.

Fig. 34. Spectre de RMN. de (43) dans CDCl_3 (100 MHz):



IV.5.- ETUDE DES FACTEURS INFLUENCANT LA REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION.

Tant *Christl* avec les oxydes de nitrile [367] que *Fliege* avec les nitrilimines [369] ont étudié la cycloaddition de leurs dipôles plus ou moins encombrés avec des alcènes et des alcynes sans guère attacher d'importance aux conditions opératoires. Deux expériences seulement ont été consacrées aux facteurs expérimentaux; dans l'une, *Christl* constate que la polarité du solvant augmente la teneur en isoxazole "normal" B :



Solvant (20°)	% A "anormal"	% B "normal"
MeOH	56	44
éther	72	28
cyclohexane	75	25

Tableau 46

dans l'autre, *Fliege* [369] ne constate que des différences minimales dans le taux de ses pyrazoles en opérant par thermolyse à 160° ou photolyse à 15° d'un tétrazole ou encore par deshydrohalogénéation d'un chlorure d'hydrazonoyle à 80° dans le benzène (voir tableau 45, p. 239).

L'importance des conditions opératoires est donc fort peu connue. Dans ce sous-chapitre nous allons tenter d'analyser quelques paramètres susceptibles d'influencer non seulement la régiosélectivité des pyrazoles formés (41) et (42) mais aussi le rendement en tétrazine (43).

Un facteur va rester constant : la quantité de propargylate de méthyle (1,5 équivalent). Chaque expérience est conduite avec 193 mg de bromure d'hydrazonoyle (17) soit 0,5 mmole. Nous avons varié les paramètres suivants :

- le solvant (benzène, éther, acétone) ;
- la température (de 0 à 80⁰) ;
- le nombre d'équivalent de triéthylamine (de 1,1 à 0,2) puisque la génération de nitrilimine a lieu dès le pH 3 à 5 suivant les cas [350] (voir III.5.1.-) ;
- la dilution (de 3 à 10 ml).

Après 6 heures de réaction, la préparation est évaporée ; le résidu est extrait et la phase organique lavée et passée à sec avant la séparation chromatographique qui nécessite le dépôt à chaud d'un maximum de 100 à 120 mg par plaque de 20 x 40 cm, la tétrazine cristallisant facilement au contact du silicagel. Une partie de ce produit ne migrera d'ailleurs pas. Il faudra donc extraire une bande à $R_f = 0,55$ et une bande à $R_f = 0$ pour obtenir la totalité de la tétrazine. Chaque fraction à $R_f = 0$, à $R_f = 0,35$ (pyrazole "anormal"), à $R_f = 0,45$ (pyrazole "normal") et à $R_f = 0,55$ est extraite jusqu'à ce que les extraits ne présentent plus d'absorption UV. ; la pureté sera contrôlée par RMN..

Le rendement total de chaque expérience est calculé en prenant en compte les quantités des deux pyrazoles et de la tétrazine formée. Il avoisine généralement 65-75% sauf dans les essais en présence de 0,2 équivalent de triéthylamine où il ne dépasse guère 50%. Dans le tableau 47 figurent la contribution respective en % de chacun de nos trois glycosides (41),

Température réaction	Solvant réaction	Expérience N°	Equ. Et ₃ N	Rapport sur 100%			Rapport (42)/(41) en %	ml solvant
				Carbonéthoxy-4 (42) "normal"	Carbonéthoxy-5 (41) "normal"	Tétrazine (43)		
0°	éther	1	1,1	12	43	45	22/78	3
		2	0,85	13	40	47	24,5/74,5	3
		3	{ 0,5	12	56,5	31,5	14/82	3
		4	{ 0,5	12	61	27	16/84	3
20°	benzène	5	{ 1,1	20	38	42	34,5/65,5	5
		6	{ 1,1	19	35	46	35/65	3
		7	{ 1,1	20	47,5	32,5	32/68	8
		8	{ 0,5	23,5	49,5	27	32/68	5
		9	{ 0,5	16	35,5	48,5	31/69	3
		10	{ 0,2	8	54	38	13/87	10
		11	{ 0,2	8	54	38	13/87	3
	benzène/éther 1/4	12	1,1	19	59,5	21,5	24/76	10
	éther	13	1,1	13	44	43	22,5/77,5	3
	acétone	14	{ 1,1	7,5	10,5	82	41/59	3
	15	{ 1,1	7	11	82	39/61	3	
35°	benzène	16	1,1	13	51	36	20/80	3
		17	{ 1,1	10	34	56	22/78	3
		18	{ 1,1	10,5	41,5	48	20/80	3
		19	{ 1,1	11,5	47	41,5	20/80	7
		20	{ 1,1	16,5	57	26,5	22,5/77,5	10
		21	{ 0,5	12,5	52	35,5	19,5/80,5	3
		22	{ 0,5	20,5	74	5,5	21,5/78,5	6
		23	1,1	3	19,5	77,5	14/86	6
		24	0,5	6,5	32,5	61	16,5/83,5	6
	benzène	25	1,1	16,5	52	31,5	24/76	3
	65°	benzène	26	1,1	36,5	48	15,5	43/57
27			0,5	35,5	59,5	5	37/63	3
28			0,2	34,5	56	9,5	38/62	3
80°	benzène	29	1,1	41	41	18	50/50	3
		30	0,85	39,5	44,5	16	47/53	3

Tableau 47

(42) et (43) au rendement total considéré comme faisant 100%. Figurent aussi dans ce tableau le rapport pyrazole "anormal" (42) sur pyrazole "normal" (41) et la quantité de solvant utilisé. Il est bien évident que, malgré les précautions prises, la précision ne peut guère dépasser 3-4% ce que prouvent les expériences de contrôle (voir expériences 3 et 4 ; 10 et 11 ; 17 et 18). Le rapport (42)/(41) est très approximatif dans le cas où le solvant est l'acétone (exp. 14 et 15 ; 23 et 24) du fait des erreurs de toutes natures provenant des faibles rendements en pyrazoles obtenus.

Nous constatons que la dilution n'affecte pas le rapport des concentrations (42)/(41) ; par contre, plus le milieu est dilué plus le taux de tétrazine diminue (exp. 5, 6 et 7 ; 17 à 20 ; 21 et 22). Une expérience en présence de 50 ml de benzène à 50⁰, qui n'a pas été citée dans le tableau 47, donne un rapport (42)/(41) de 24/76 et la tétrazine est absente du milieu réactionnel. Les accolades rassemblent les expériences semblables ou ne différant que par la dilution.

Outre la dilution d'autres facteurs diminuent le rendement en tétrazine :

- la réduction de la quantité de triéthylamine, surtout avec 0,2 équivalent (exp. 6 et 11 ; 26 et 28) ;
- l'augmentation de la température dans un solvant donné ; ce paramètre ne donne lieu qu'à une corrélation très grossière et l'on constate d'ailleurs des différences notables (de 0 à 8%) dans des essais absolument identiques (exp. 3 et 4 ; 14 et 15 ; 17 et 18), phénomène explicable par une vitesse d'addition plus ou moins rapide de la triéthylamine (adjonction en ≈ 3 minutes) ;
- la polarité du solvant : la formation de tétrazine double à 20⁰ lorsque on passe du benzène à l'acétone (exp. 6 et 14, voir aussi 19 et 23) ; ce facteur est en faveur d'un intermédiaire chargé tel que nous l'avons postulé.

Le rapport "anormal"/"normal" n'est guère affecté par l'adjonction de 1,1,

de 0,85 ou de 0,5 équivalent de triéthylamine. A 0,2 équivalent, il est fortement abaissé à 20° (exp. 6 et 11) mais n'est pas du tout diminué à 72° (exp. 26 et 28) sans doute parce qu'à cette température l'équilibre bromure d'hydrazonoyle $\rightleftharpoons$ nitrilimine est accéléré.

L'effet de la température sur le rapport "anormal"/"normal" est assez surprenant, ce rapport diminuant de 20 à 50° et augmentant de 50 à 80° dans le benzène. Entre 20 et 50°, l'acétone entraîne aussi une diminution forte de ce rapport mais l'imprécision des mesures dans ce solvant rend la comparaison aléatoire. Dans l'éther, entre 0 et 20°, il n'y a pas de différence significative, Dans le tableau 48 nous avons calculé - pour le benzène et avec 1,1 équivalent de Et₃N - le rapport des constantes de vitesse k_A et k_B d'après le taux des isomères et la différence d'énergie d'activation $\Delta \Delta G^\ddagger$ selon l'équation :

$$\Delta \Delta G^\ddagger = RT \ln \frac{k_A}{k_B}$$

$\frac{k_A}{k_B}$	Température	Rapport $\frac{\text{"anormal"} B}{\text{"normal"} A}$	$\Delta \Delta G^\ddagger$ (kcal/mole)
1,94	20	34/66	0,39
4	35	20/80	0,85
3,76	50	21/79	0,85
3,16	65	24/76	0,80
1,33	72	43/57	0,20
1	80	50/50	0

Tableau 48

La figure 35 permet de constater l'allure parabolique de la courbe qui met en regard la différence d'énergie d'activation et la température :

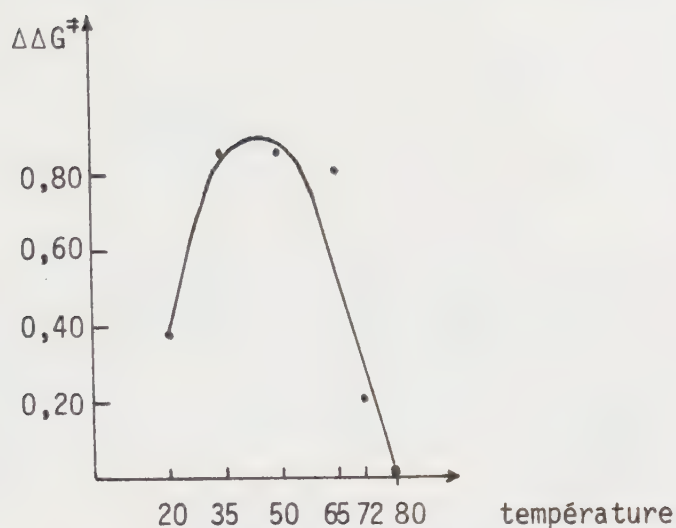
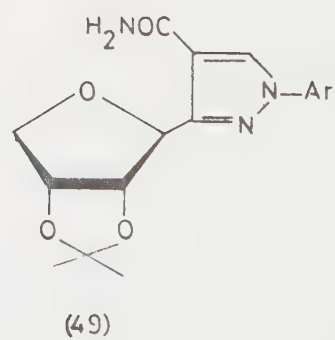
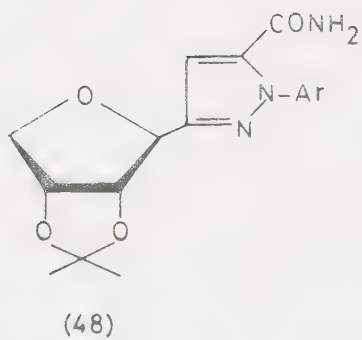
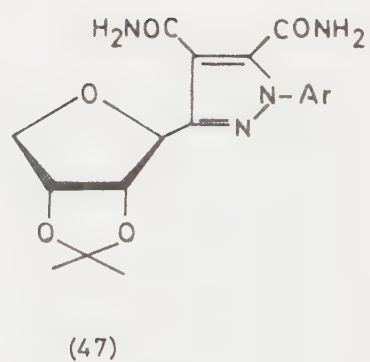
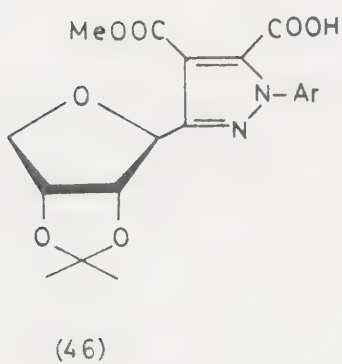
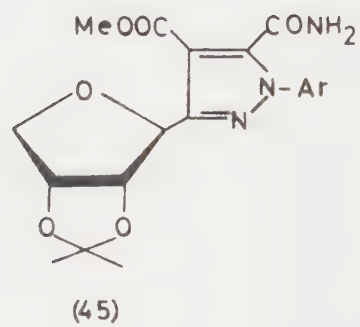
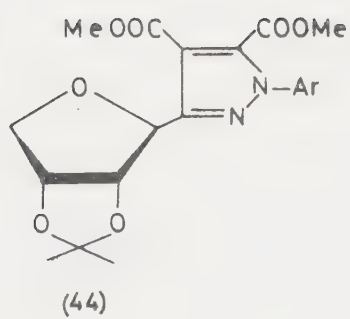


Figure 35

Il est difficile de tirer des conclusions de ces essais un peu disparates qu'il faudrait compléter par des expériences avec d'autres solvants et à plusieurs températures pour vérifier si la courbe parabolique de la figure 35 est modifiée ou conservée. Le rôle particulier de la polarité pourrait ainsi s'éclaircir. Si les deux pyrazoles "anormal" et "normal" sont vraiment formés par un mécanisme concerté à plusieurs centres mais non synchrone, il demeure étonnant que la température et le solvant ait une telle influence sur le rapport des isomères.

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE V



CHAPITRE V

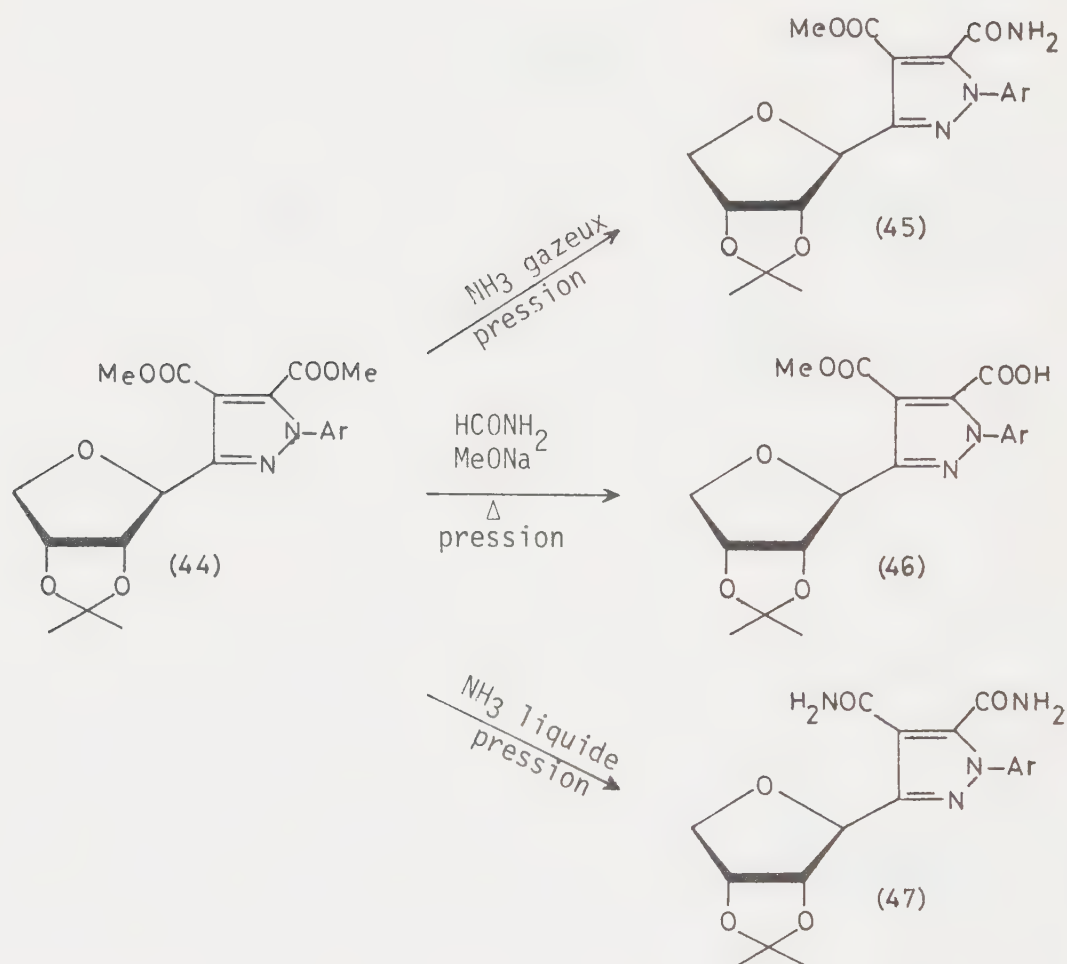
SYNTHESES D'AUTRES ANALOGUES DE LA PYRAZOMYCINE

PAR MODIFICATION DU NOYAU PYRAZOLE.

V.1.- INTRODUCTION.

Nous avons décrit ci-dessus la synthèse par cycloaddition dipolaire-1,3 de huit analogues de la pyrazomycine (voir chapitres III.- et IV.-). Il nous a paru spécialement intéressant de préparer des analogues plus proches encore de cet antibiotique par introduction entre autres de fonction(s) amide sur l'aglycone de trois C-nucléosides synthétisés par nos soins : le dicarbométhoxypyrazole (44) dont la préparation par cycloaddition sera décrite sous V.2.1.- et les deux carbométhoxypyrazoles (41) et (42) qui ont fait l'objet du sous-chapitre IV.4.2.-.

Selon les conditions opératoires d'amidification, le glycoside (44) se transforme en carbamoylcarbométhoxypyrazole (45), en carboxycarbométhoxypyrazole (46) ou en dicarbamoylpyrazole (47) :

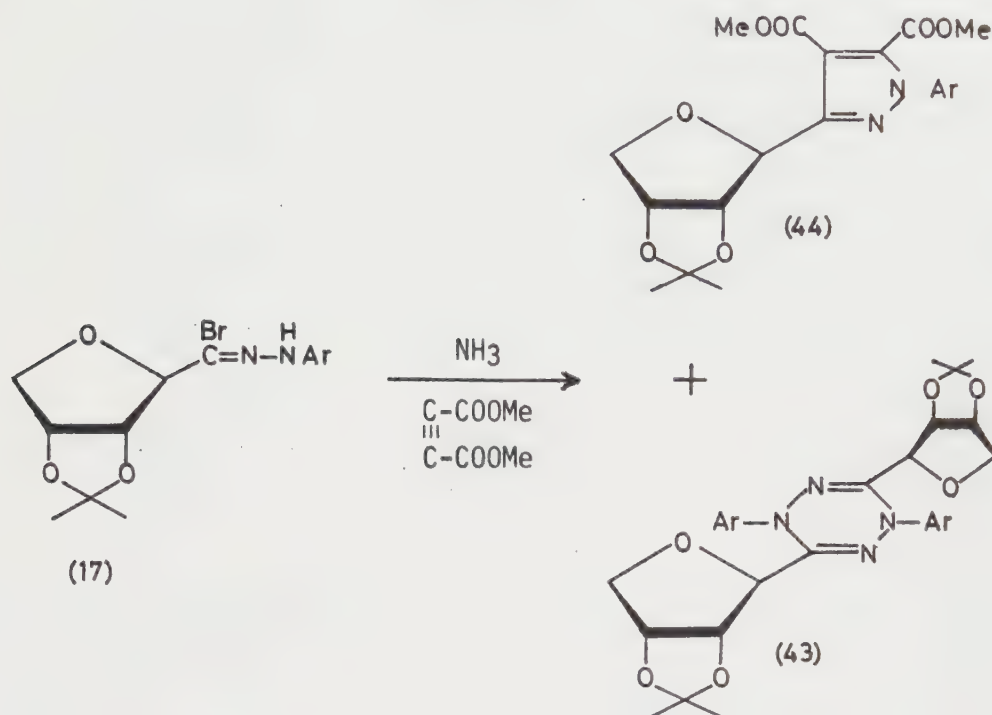


V.2.- ANALOGUES DISUBSTITUES DE LA PYRAZOMYCINE.

V.2.1.- Préparation du dicarbométhoxypyrazole (44).

En présence de triéthylamine le bromure d'hydrazonoyle (17) fournit, par cycloaddition avec de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle, un unique pyrazole (44) puisque le dipolarophile est symétrique. Le produit est purifié par sublimation avec un rendement de 83% ce qui permet

de le séparer commodément de la tétrazine (43) ($\approx 10\%$). Nous avons déjà rencontré ce "dimère" de la nitrilimine lors de la synthèse des carbométhoxypyrazoles (41) et (42) (voir IV.4.- et IV.4.3.-) :

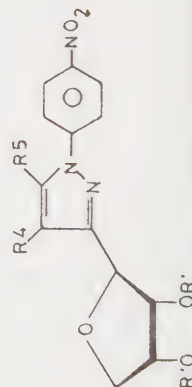


Dans le spectre de RMN. de (44), qui présente la multiplicité habituelle au niveau des protons de l'enveloppe et les deux singulets correspondant aux groupements méthoxy des esters, deux faits sont à signaler : le fort déblindage ($-0,47$ ppm) du proton $\text{H}-\text{C1}'$ et le déblindage moyen ($-0,19$ ppm) du proton $\text{H}_{\text{exo}}-\text{C4}'$ par rapport au pyrazole non substitué de référence (26). Comme nous l'avons déjà fait à propos du carbométhoxy-4-pyrazole (42) (voir IV.4.2.-) nous attribuons le déblindage de $\text{H}-\text{C1}'$ à la rotation de la base autour de la liaison $\text{C1}'-\text{C3}$; nous reparlerons en détail de l'isomérisie *s-syn-s-anti* sous VI.3.-.

Dans le tableau 51, p. 262 nous avons répertorié les déplacements chimiques des principaux protons en RMN. ainsi que les coefficients d'absorption (ϵ) et les longueurs d'onde maximum (λ_{max}) en UV. des quatorze C-nucléosides pyrazoliques décrits au cours de ce travail.

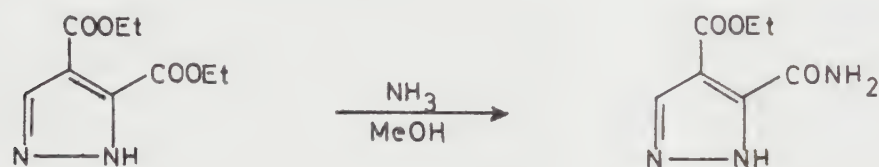
Pyrazol			UV.			RMN. (1)										
R ¹ , R ²	R ⁴	R ⁵	Solvant	λ_{max}	ϵ	Solvant	H-C5	H-C4	p-nitrophenyle			H-C1'	H-C2'	H-C3'	H _{endo} -C4'	H _{exo} -C4'
									BB'	AA'	tAA' - tBB'					
ΣMe ₂	20	H	{ EtOH CHCl ₃ }	{ 315 321 }	{ 15 100 18 550 }	CDCl ₃	2,03	3,49	1,72	2,17	0,45	4,82	4,73	5,10	5,92	6,17
	28	H	CHCl ₃	314	11 400	CDCl ₃	-	2,71	1,82	2,52	0,70	4,75	4,67	5,04	5,87	6,05
	41	H	CHCl ₃	291	12 100	CDCl ₃	-	2,97	1,72	2,40	0,68	4,85	4,82	5,14	5,94	6,16
	42	COOMe	CHCl ₃	310	18 000	CDCl ₃	1,44	-	1,60	2,08	0,48	4,76	4,82	4,99	5,82	5,88
	48	H	CHCl ₃	300	12 500	CDCl ₃	-	3,22	1,77	2,39	0,62	4,87	4,78	5,16	5,96	6,23
	40	CONH ₂	CHCl ₃	311	16 550	pyridine-d ₅	0,72	-	1,64	1,94	0,30	3,91	4,32	4,88	5,72	5,96
H	44	COOMe	CHCl ₃	295	14 300	CDCl ₃	-	-	1,66	2,32	0,66	4,35	4,83	5,04	5,87	5,98
	45	COOMe	CHCl ₃	291	13 200	pyridine-d ₅	-	-	1,74	1,98	0,24	4,04	4,78	4,99	5,79	5,95
	46	COOH	CHCl ₃	311	18 500	CDCl ₃	-	-	1,64	2,12	0,48	4,27	4,83	5,02	5,89	5,89
	47	CONH ₂	CHCl ₃	326	16 400	DMSO-d ₆	-	-	1,71	2,01	0,30	4,50	4,85	5,11	6,00	6,21
H	30	H	{ EtOH CHCl ₃ }	{ 317 320 }	{ 16 600 24 350 }	(CD ₃) ₂ CO	1,52	3,36	1,62	1,88	0,26	5,16	de 5,52 à 5,90		6,16	
	31	Ph	CHCl ₃	314	10 300	CDCl ₃	-	3,44	1,87	2,56	0,69	5,10	de 5,50 à 5,82		6,08	
Ac	32	H	EtOH	316	14 900	CDCl ₃	2,02	3,43	1,71	2,17	0,46	4,89	4,41	4,48	5,60	6,03
	33	H	CHCl ₃	311	11 800	CDCl ₃	-	3,44	1,85	2,56	0,71	4,36	4,37	4,44	5,56	5,99

Tableau 51



V.2.2.- Préparation du carbamoyl-5-carbométhoxy-4-pyrazole (45).

Le dicarbométhoxypyrazole (44) avait déjà résisté à plusieurs tentatives d'amidification classique (ammoniaque aqueux 25%, complexe entre AlLiH_4 et ammoniac, méthanol saturé d'ammoniac ...) quand nous avons tenté de transposer la méthode de *Jones et Whitehead* qui consiste à faire réagir du méthanol saturé d'ammoniac à 20° ou sous pression à 100° [383]. Ce faisant ces auteurs n'avaient réussi qu'à amidifier la position C5 du dicarbéthoxypyrazole :



Quant à l'analogue phényl-1-dicarbéthoxypyrazole il avait été récupéré intact après plusieurs mois de réaction. *Acton et coll.* d'une part [23], *Bobek et coll.* d'autre part [24] ont également amidifié l'ester en position 5 sans attaquer l'ester en 4 de leurs C-nucléosides pyrazoliques ; il faut signaler que, dans les deux cas, l'azote N1 n'était pas substitué.

Il est probable que la grande résistance de notre glycoside (44) à l'amidification provienne du groupement *p*-nitrophényle en N1. Nous avons donc fait barboter de l'ammoniac gazeux (distillation de 10 ml d'ammoniac liquide séché) dans une solution méthanolique de (44) et refermé soigneusement la bombe pour laisser évoluer, quatre jours durant, la réaction sous pression. Le produit isolé possède en IR. deux groupements carbonyle différents : la bande de l'ester apparaît à $5,81 \mu\text{m}$ et celle de l'amide à $5,97 \mu\text{m}$; elles sont accompagnées de la vibration de valence N-H à $2,98 \mu\text{m}$.

Par RMN. nous constatons la présence d'un singulet de trois protons dû à l'ester méthylique et celle de deux singulets élargis à $\tau = 0,44$ et $0,68$ qui sont échangés par l'eau lourde, s'intègrent pour deux protons et correspondent au NH_2 de l'amide. Il arrive assez fréquemment que les protons

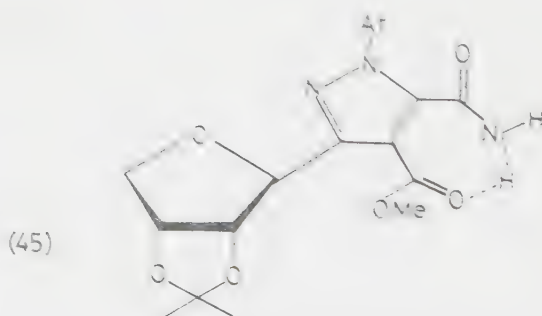
d'une fonction amide primaire ne soient pas équivalents (double liaison partielle $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{H}$). Mais ici il est plus probable que la différence de déplacement chimique soit due à l'établissement d'une liaison hydrogène entre l'un de ces protons et le carbonyle de la fonction ester.

Pour attribuer aux groupes ester et amide leur position respective sur le cycle pyrazole nous pourrions simplement admettre les conclusions de Jones et Whitehead [383]. Mais comment être certain que le *p*-nitrophényle de l'azote N-1 n'empêche pas l'amidification en C4 ? En traitant les carbométhoxy-4- et -5-pyrazoles (42) et (41) par diffusion d'ammoniac gazeux ! Effectivement seul le pyrazole substitué en C5 (41) s'est amidifié en carbamoyl-5-pyrazole (48). L'autre isomère (42) a été récupéré intact. Notre pyrazole (45) est donc bien substitué par un groupement amide en position 5 et un groupe ester en C4.

Dans ce cas aussi le proton H-C1' est très déblindé en RMN. (-0,78 ppm par rapport au pyrazole (26)) ; la forme *s-anti* par rapport à la liaison C1'-C3 semble favorisée (voir IV.4.2.- et surtout VI.3.-) ce qui nous permet de proposer la formule suivante en tenant compte de la probable liaison hydrogène :

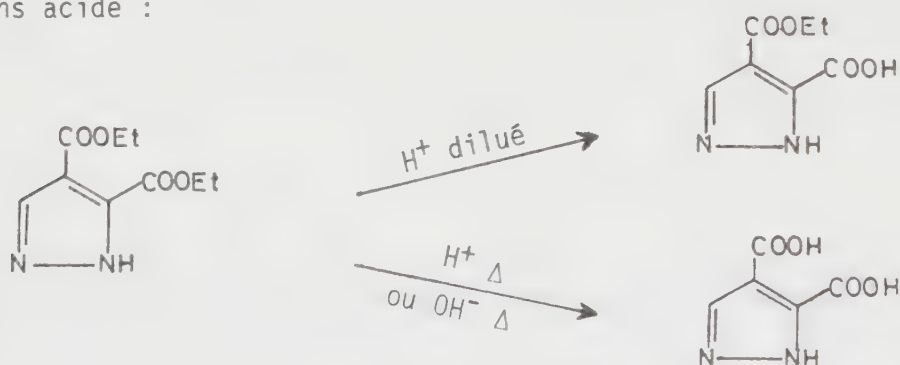
s-anti

(forme favorisée)



V.2.3.- Préparation du carbométhoxy-4-carboxy-5-pyrazole (46).

En traitant le dicarbométhoxypyrazole (44) par du formamide et des traces de MeONa - conditions proposées par *Allred et coll.* [384] pour amidifier un groupement ester - nous pensions isoler un pyrazole porteur d'une fonction ester et amide ou même de deux restes amide. A 25 et 45°, (44) n'a pas réagi. Des conditions drastiques (2 équivalents de formamide, 2,2 équivalents de MeONa, 150° sous pression) permettent d'obtenir un pyrazole qui possède en IR. des vibrations de valence C=O à 5,87 μm et O-H à 2,95 μm . Le spectre de RMN. montre à $\tau = 1,48$ un singulet fin d'un proton déplacé par l'eau lourde (COOH) et un singulet de trois protons, attribué au méthoxy de l'ester méthylique. Les déplacements chimiques des protons de l'enveloppe et l'aspect dégénéré du système AA'X constitué par les protons géminaux H-C4' et par H-C3' ne sont pas sans rappeler vivement le spectre du carbométhoxy-4-pyrazole (42) : il nous semble donc très probable que la fonction ester soit fixée en C4 et la fonction acide en C5. Les essais d'hydrolyse en milieu acide ou basique de *Jones et coll.* nous confirment dans notre hypothèse : des conditions douces conduisent au pyrazole substitué par les fonctions ester en C4 et acide en C5 et des conditions rigoureuses au pyrazole porteur de deux fonctions acide :



La formation de liaison hydrogène entre un carbonyle et le proton de l'acide est vraisemblable.

V.2.4.- Préparation du dicarbamoylpyrazole (47).

Toujours dans l'espoir de synthétiser un pyrazole porteur de deux fonctions amide vicinales, nous avons tenté une cycloaddition entre notre nitrilimine et l'acétylène dicarboxamide mais en pure perte. Nous avons donc décidé de forcer à l'extrême les conditions qui avaient permis l'obtention du carbamoyl-5-carbométhoxy-4-pyrazole (45). Le dicarbométhoxypyrazole (44), placé dans une bombe à pression avec 40 ml de méthanol anhydre et 50 ml d'ammoniac liquide séché, se transforme, après 15 jours sous pression à 20⁰, en un nouveau pyrazole excessivement peu soluble dans les solvants organiques courants et dont le point de fusion est très élevé (F. 309-312⁰). Ces propriétés sont classiques chez les diamides vicinaux.

En IR. se retrouvent les deux vibrations de valence C=O (amide) à 5,90 et 6,08 μm , accompagnées à 3,04 μm d'une transition N-H.

Le spectre de RMN. (DMSO-d₆) ne permet pas de détecter les pics des quatre protons amide. Tout au plus peut-on deviner deux singulets très aplatis vers $\tau = 2$ qui ne s'intègrent même pas pour deux protons. Il se peut que deux ou même quatre hydrogènes soient masqués par le pic de l'eau à $\tau \approx 6,5$ mais nous sommes dans l'impossibilité de nous en assurer, l'adjonction d'eau lourde faisant précipiter le produit.

Le proton H-C1' est, ici aussi, plus déblindé que celui du pyrazole de référence (26) (-0,32 ppm). Les déplacements chimiques rapprochent plus (47) du carbamoyl-5-pyrazole (48) que de son analogue substitué en C4 (49). Des liaisons hydrogène sont sans doute possibles (voir VI.3.-).

Par utilisation de tétraacétate de plomb sur ce diamide nous pensons pouvoir accéder aux C-nucléosides purs, des anticancéreux et antigoutteux potentiels.

V.3.- ANALOGUES MONOSUBSTITUES DE LA PYRAZOMYCINE.

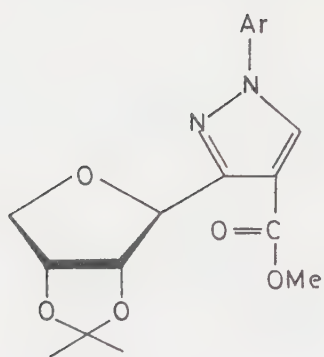
V.3.1.- Préparation du carbamoyl-5-pyrazole (48).

Le simple barbotage d'ammoniac gazeux dans une solution méthanolique du carbométhoxy-5-pyrazole (41) permet d'isoler, après deux jours sous pression, le pyrazole (48) substitué en C5 par une fonction amide. Comme c'était déjà le cas pour (41), les protons de l'enveloppe de (48) ne sont pas du tout déblindés, phénomène assez normal le groupement carbonyle étant trop éloigné du proton H-C1'. A $\tau = 3,82$ apparaît le singulet élargi, déplacé par D₂O et attribué à NH₂ (2 protons). (voir VI.3.-).

V.3.2.- Préparation du carbamoyl-4-pyrazole (49).

Traiter le carbométhoxy-4-pyrazole (42) par une solution méthanolique saturée d'ammoniac n'entraîne aucune modification du produit de départ, même après plusieurs jours sous pression. Pour réussir l'amidification, il faut condenser dans la bombe à -80° 40 ml d'ammoniac liquide, préalablement séché, et laisser évoluer la réaction trois jours sous pression. La structure du pyrazole (42), porteur d'un reste amide et d'un reste ester, avait d'ailleurs été basée sur cette résistance du groupe ester en C4.

Le spectre de RMN. de (49) montre un singulet de deux protons déplacé par D₂O (NH₂), un très fort déblindage de H-C1' (-0,91 ppm par rapport à (26)) (voir tableau 51, p. 262). La forme *s-anti* semble encore plus favorisée que dans le cas du pyrazole estérifié en C4 (voir IV.4.2.- et VI.3.-) :



(49)

s-anti

CHAPITRE VI

ANALYSE CONFORMATIONNELLE. ETUDES DE

DEGRADATION SOUS IMPACT ELECTRONIQUE.

VI.1.- INTRODUCTION.

Dans ce chapitre nous allons nous attacher à l'étude conformationnelle en solution des produits préparés au cours de ce travail. Pour les C-nucléosides, nous parlerons de l'équilibre conformationnel au niveau du cycle furannosique et au niveau de la liaison σ aglycone-sucre. Nous utiliserons pour ce faire les données de RMN. et, dans une moindre mesure, les spectres UV..

L'un des C-nucléosides préparés, le dicarbométhoxypyrazole (44), est soumis actuellement à une détermination de structure cristalline par diffraction des rayons X. Nous ne connaissons pour l'instant que son

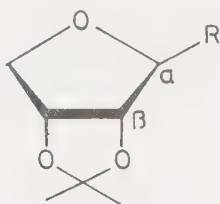
système cristallin, son groupe d'espace et les paramètres de la maille:

Enfin nous tenterons une étude de la dégradation en spectrométrie de masse du phényl-5-pyrazole (28) et du phényl-5-isoxazole (35) avec l'aide de leurs analogues deutériés en C4 (29) et (36).

VI.2.- ETUDE CONFORMATIONNELLE EN SOLUTION.

VI.2.1.- Configuration anomérique et conformation du cycle furannosique des composés bloqués par un cycle dioxolanne.

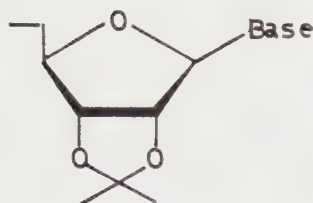
Les spectres de RMN. nous ont déjà permis, tout au long de ce travail, de vérifier qu'il n'y avait jamais eu d'inversion au niveau du carbone C_α et que la configuration β -érythro était conservée :



En effet la constante de couplage $J_{\alpha,\beta}$ est caractéristique d'une relation *trans* entre les protons $H-C_\alpha$ et $H-C_\beta$ car elle oscille entre 0 et 1,2 Hz, montant exceptionnellement à 2,5 Hz. Dans les composés possédant ces protons en relation *cis*, $J_{\alpha,\beta}$ ne peut en aucun cas avoir une valeur aussi faible.

Un autre argument vient étayer notre conviction d'une configuration β de nos divers C-nucléosides. Imbach et coll. [385] ont étudié la différence de déplacement chimique ($\Delta\nu$) entre les deux singulets du groupement isopropylidène sur de très nombreux *D*-ribofuranno-N-nucléosides ; ils constatent qu'avec les anomères β la différence atteint ou dépasse 0,18 ppm

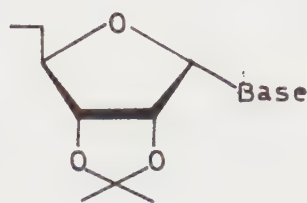
et que la différence n'excède pas 0,10 ppm avec les anomères α . Ils expliquent ce phénomène par l'anisotropie diamagnétique de la base qui ne pourrait s'exercer que dans l'isomère α , rapprochant ainsi les deux singulets :



$$\Delta \nu \geq 0,18$$

36 isomères β

(valeur moyenne 0,20)



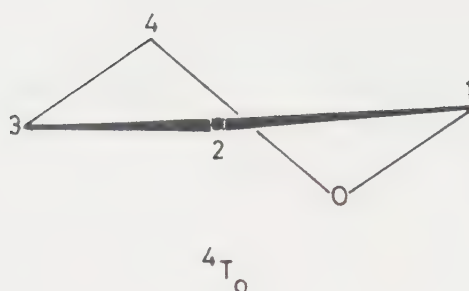
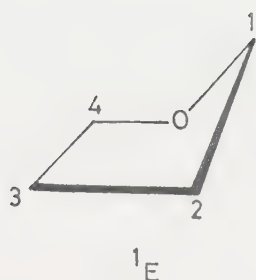
$$\Delta \nu \leq 0,10$$

15 isomères α

(valeur moyenne 0,03)

Cette différence $\Delta \nu$ oscille entre 0,16 et 0,24 ppm pour notre douzaine de C-nucléosides pyrazoliques et isoxazoliques. Les propositions d'*Imbach* élaborées à partir de N-ribonucléosides semblent donc applicables à des C-nucléosides dont la fraction osidique serait un analogue inférieur du ribose (*érythro-D-furannose*). Il serait cependant souhaitable de soumettre des anomères α de C-nucléosides bloqués à la RMN. pour vérifier ces généralisations.

Les cycles furannosiques ne sont pas plans. Si l'un des atomes est situé hors du plan des quatre autres atomes, la conformation est dite E (= enveloppe). Si deux atomes vicinaux sont situés l'un en-dessus, l'autre en-dessous du plan des trois autres la forme est dite T (= tordue ou "twist"). Nous adopterons les conventions de *Stoddart et Schwarz* [153] ; l'atome situé hors du plan figure en indice supérieur ou inférieur selon le schéma :



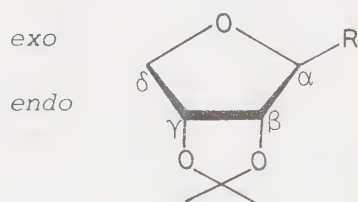
Nous avons estimé les angles dièdres formés par les protons vicinaux à l'aide des constantes de couplage et de la relation de Karplus :

$$^3J_{H,H'} = J_0 \cos^2 \varnothing - 0,28 \text{ Hz}$$

$$J_0 = 8,5 \text{ Hz pour } 0 \leq \varnothing \leq 90^\circ$$

$$J_0 = 9,5 \text{ Hz pour } 90^\circ \leq \varnothing \leq 180^\circ.$$

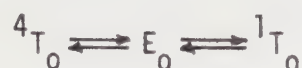
Parmi la vingtaine d'oses et la quinzaine de C-nucléosides isopropyli-dénés synthétisés par nos soins les constantes de couplage sont étonnamment homogènes. Nous avons donc réuni dans le tableau 49 la "fourchette" de ces constantes avec les angles dièdres $\varnothing$ correspondants :



$J_{\alpha,\beta}$	$\varnothing_{\alpha,\beta}$	$J_{\beta,\gamma}$	$\varnothing_{\beta,\gamma}$
de 0 à 1,8 Hz 2 cas : 2,5 Hz	de $\approx 90^\circ$ à 118 $^\circ$ 123 $^\circ$	de 5,4 à 6,3 Hz	de 35 $^\circ$ à 28 $^\circ$
$J_{\gamma,\delta\text{endo}}$	$\varnothing_{\gamma,\delta\text{endo}}$	$J_{\gamma,\delta\text{exo}}$	$\varnothing_{\gamma,\delta\text{exo}}$
de 0 à 1,8 Hz cas { de 1,8 à 3,0 Hz	de $\approx 90^\circ$ à 118 $^\circ$ de 118 $^\circ$ à 126 $^\circ$	de 2,7 à 4,1 Hz 1 cas à 2 Hz	de 124 $^\circ$ à 133 $^\circ$ 120 $^\circ$

Tableau 49

Ce qu'il y a de plus caractéristique dans ces produits ce sont les valeurs très voisines des constantes de couplage $J_{\alpha,\beta}$ et $J_{\gamma,\delta_{endo}}$; nous en déduisons que l'équilibre conformationnel conserve une symétrie à la molécule avec un plan passant par l'oxygène intracyclique et le milieu de la liaison $C_{\beta}-C_{\gamma}$. L'examen des modèles moléculaires indique que E_0 est le conformère le plus probable et qu'il pourrait être en équilibre avec les deux formes voisines dans le cycle conformationnel :

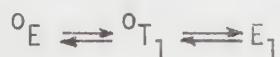


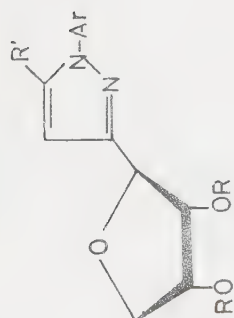
De toute façon il faut se rappeler que les diverses conformations des furannoses ne sont séparées que par de minimes barrières d'énergie, au contraire des conformations pyranosiques. Il n'est donc pas possible de chiffrer les populations respectives des conformères préconisés.

VI.2.2.- Conformation du cycle furannosique des C-nucléosides libres ou acétylés.

L'hydrolyse du groupement isopropylidène entraîne une augmentation importante de la constante de couplage $J_{\alpha,\beta}$ (5,5 Hz) dans les C-nucléosides libres (30) et (31) ; les autres constantes du cycle ne sont malheureusement pas calculables.

L'acétylation de (30) et (31) permet d'extraire toutes les constantes de couplage de (32) et (33), les pyrazoles acétylés, et de calculer les angles dièdres θ correspondants avec la relation de Karplus (voir tableau 50, p. 274). La symétrie de la molécule est perdue puisque la constante $J_{\alpha,\beta}$ est beaucoup plus élevée que $J_{\gamma,\delta_{endo}}$. ${}^0T_1$ semble être la conformation la plus adéquate sans que la participation de ses deux voisins dans le cycle conformationnel puisse être exclue :





R = H	R' = H	(30)
R = Ac	R' = Ac	(31)
R = Ac	R' = H	(32)
R = Ac	R' = Ph	(33)

(30) et (31)				(32) et (33)			
$J_{\alpha,\beta}$	5,5 Hz	$\phi_{\alpha,\beta}$	142°	$J_{\alpha,\beta}$	6,25 Hz	$\phi_{\alpha,\beta}$	146°
$J_{\beta,\gamma}$	-	$\phi_{\beta,\gamma}$	-	$J_{\beta,\gamma}$	5,65 Hz	$\phi_{\beta,\gamma}$	33°
$J_{\gamma,\delta\text{endo}}$	-	$\phi_{\gamma,\delta\text{endo}}$	-	$J_{\gamma,\delta\text{endo}}$	3,1 Hz	$\phi_{\gamma,\delta\text{endo}}$	51°
$J_{\gamma,\delta\text{exo}}$	-	$\phi_{\gamma,\delta\text{exo}}$	-	$J_{\gamma,\delta\text{exo}}$	5,0 Hz	$\phi_{\gamma,\delta\text{exo}}$	138°

Tableau 50

Les pyrazoles acétylés (32) et (33) se trouvent presque dans la zone énantiomérique des sucres isopropylidénés. Cette estimation quant à la position de l'équilibre conformationnel doit pouvoir être étendue sans grande modification aux pyrazoles libres : les constantes $J_{\alpha,\beta}$ sont voisines et l'acétylation n'a généralement que peu d'incidence sur la conformation [151] [148].

VI.2.3.- Constante de couplage géminale $^2J_{4,4}$

Les constantes de couplage géminale ^2J sont en général négatives [386] ; c'est en particulier le cas pour les pyranoses [387]. Nous admettrons qu'il en est de même avec les furannoses ; nous avons d'ailleurs calculé les spectres des pyrazoles acétylés (32) et (33) à l'aide des programmes NMRI et NMREN [245] et constaté que le spectre théorique coïncidait mieux avec le spectre expérimental en adoptant un $J_{4'a,4'b}$ négatif (voir Fig. 30, p. 216).

La valeur absolue de cette constante de couplage ^2J est diminuée si un atome en α du méthylène exerce un effet inductif (oxygène furannosique entre autre) ou si cet atome est capable d'hyperconjugaison (entre les doublets libres de l'oxygène et l'orbitale antisymétrique du méthylène par exemple). Pople et Bothner-By [388] peuvent, à l'aide de la théorie des orbitales moléculaires, prévoir de manière approximative l'effet des substituants en α , en β et celui de l'hybridation. Le bien fondé de ces calculs a été vérifié dans le cas des sucres, en particulier avec des pyranoses [389]. Dans sa thèse, J. Tronchet a passé en revue de nombreux articles consacrés aux constantes géminales [151] et appliqué à ses composés *thréo* et *érythro* les règles générales proposées dans la littérature ; l'oxygène en C3 se projette, en série *thréo* et en conformation ^3E , à l'extérieur de l'angle $H_{exo}-C4-H_{endo}$ ce qui devrait entraîner l'augmentation en valeur absolue de la constante géminale [388]. L'oxygène en C3

des composés *érythro*, dans la même conformation ${}^3E$, se projette à l'intérieur de l'angle formé par les protons géminaux ce qui devrait diminuer en valeur absolue la constante géminale [388]. C'est effectivement le cas (voir figure 36) :

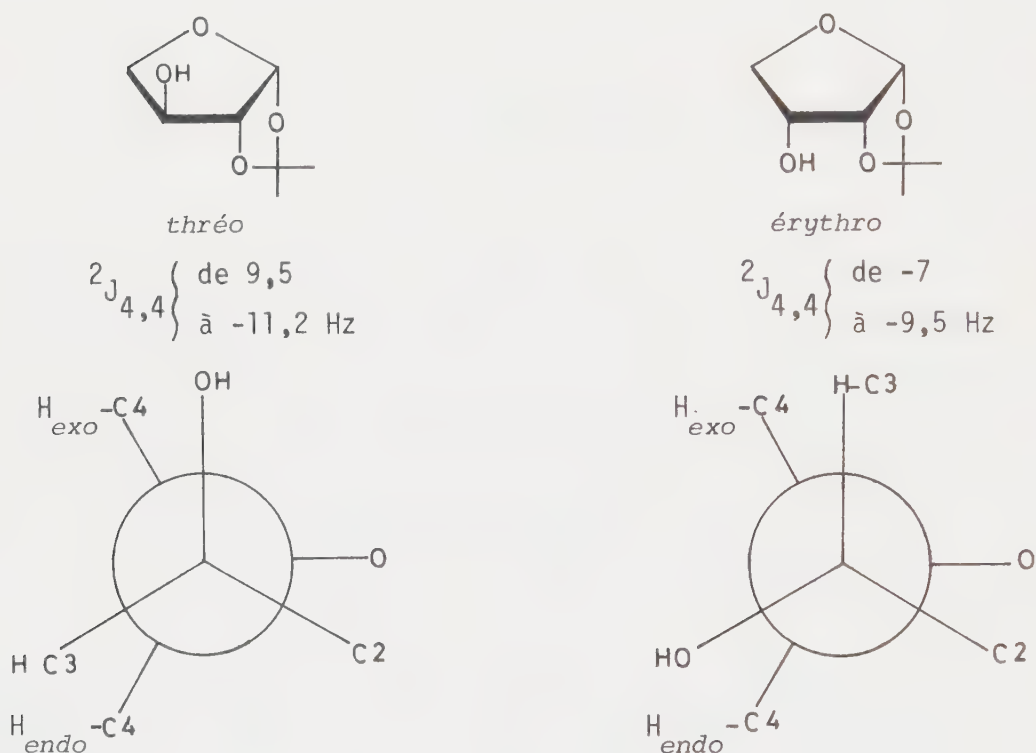


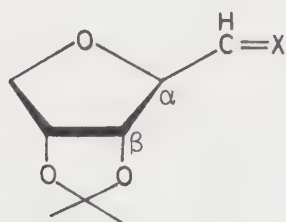
Figure 36

Dans notre série, nous n'avons pas été étonné par l'homogénéité de la constante ${}^2J_{4,4}$, les oxygènes en α et en β du méthylène restant immuablement en place dans tous nos dérivés ; cette constante est comprise à une exception près entre -10,2 et -11,0 Hz pour l'ensemble des composés isopropylidénés ce qui correspond plutôt aux valeurs trouvées par *Tronchet* dans la série *thréo* (Fig. 36). Nos dérivés en conformation ${}^4T_0 \rightleftharpoons E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0$ voient effectivement la projection de l'oxygène en C3 tomber à l'intérieur de l'angle formé par les protons géminaux ce qui est en accord avec les résultats de *J. Tronchet* [151] et confirme dans

une certaine mesure nos attributions de conformation. La situation est un peu différente avec les pyrazoles acétylés : la constante géminale est de -10,3 Hz donc un peu plus faible en valeur absolue. La projection de l'oxygène en C3' tombe à l'intérieur de l'angle dièdre du méthylène en conformation ${}^0E$, à l'intérieur mais presque éclipsé en conformation ${}^0T_1$ et à l'extérieur de cet angle et presque éclipsé en conformation E_1 ; un tel équilibre conformationnel aurait bien pour effet cette diminution légère en valeur absolue de la constante géminale.

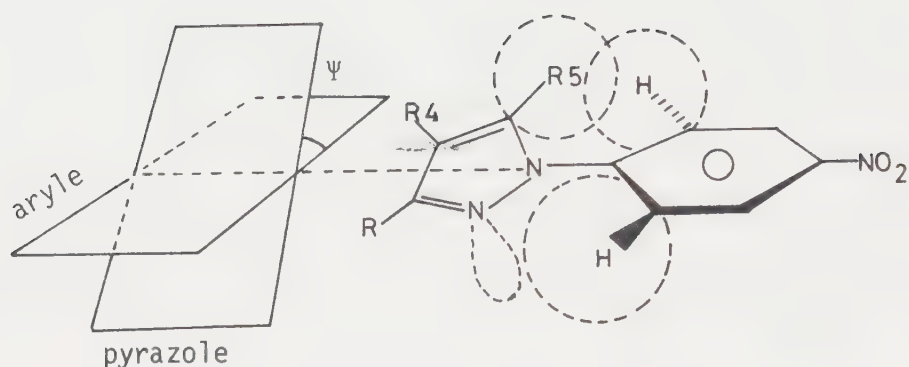
VI.2.4.- Etude de l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison C-C σ sp^2-sp^3 .

Nous avons effectué sous I.5.- une étude conformationnelle approfondie de huit de nos produits possédant une double liaison extracyclique :



VI.2.5.- Influence de la nature des substituants du noyau pyrazole sur sa conformation.

Nous nous intéresserons ici au noyau aryl-1-pyrazole, à sa conjugaison et à la géométrie adoptée, en d'autres termes à l'angle dièdre Ψ existant entre le plan du pyrazole et le plan de l'aryle :



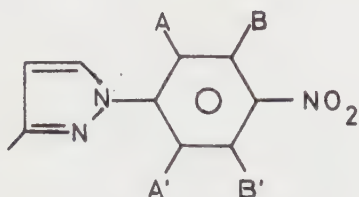
La rotation autour de la liaison N1-C1' qui relie les deux cycles est fonction de deux facteurs antagonistes :

- l'énergie de résonance due à la délocalisation électronique entre les deux cycles et le groupe nitro qui fonctionne comme un "piège à électrons" ; cette énergie est maximale si les deux cycles sont coplanaires (étude UV. [390-392], RMN. [393] [394]) ;
- l'énergie de répulsion provoquée par l'interaction stérique d'un substituant en *ortho* sur le phényle soit avec le reste R_5 , soit avec le doublet de l'azote N2 ; l'angle Ψ augmente avec l'encombrement des substituants et reflète l'écartement à la planéité [391] [394] [395].

L'examen des spectres UV. de nos quatorze C-nucléosides pyrazoliques (voir tableau 51, p. 262), tous porteurs du groupement *p*-nitrophényle en N1 est assez instructif. Les pyrazoles non substitués ou monosubstitués en position 4 ($R_4 \neq H$) ont un maximum d'absorption compris entre 310 et 321 nm dans le chloroforme. La monosubstitution en C5 entraîne du fait de l'encombrement stérique, une diminution de la coplanéité et donc des valeurs de λ_{max} qui sont comprises entre 291 pour un reste carbométhoxy et 300 nm pour un reste carbamoyle, moins encombrant et plus susceptible de conjugaison. Divers auteurs [390-392] avaient déjà relevé un tel effet hypsochrome accompagné, comme dans nos composés, par un effet hyposochrome. Si le substituant en C5 est un phényle le maximum d'absorption n'est pas très éloigné

(de 6 à 7 nm) de celui des analogues non substitués de référence (26), (30) et (32).

La conjugaison entre *p*-nitrophényle et pyrazole peut aussi être estimée en se basant sur le plus ou moins grand déblindage des protons AA' par le pyrazole :



- En cas de coplanéité ce déblindage est maximum ce qui revient à dire que la différence de déplacement chimique $\tau_{AA'} - \tau_{BB'}$ est petite [393] [394]. Les données de RMN. (voir tableau 51, p. 262) confirment les conclusions basées sur l'UV. : $\tau_{AA'} - \tau_{BB'}$ oscille entre 0,26 et 0,48 ppm pour les pyrazoles substitués en C4 (littérature : de 0,16 et 0,22 ppm [394]), entre 0,62 et 0,70 ppm pour les pyrazoles substitués en C5 (littérature : de 0,62 à 0,70 ppm [394]).

Les pyrazoles disubstitués ont un comportement plus complexe à analyser. Burness [395] signale qu'un reste méthyle en C4 augmente la gêne stérique d'un groupe éthyle en C5 en le repoussant dans la sphère d'influence du proton A du *p*-nitrophényle : c'est l'effet arc boutant ("buttressing effect") rare en spectroscopie. Le dicarbométhoxypyrazole (44), dans lequel les liaisons hydrogène n'existent pas, possède un $\lambda_{\max}$ presque aussi bas que son analogue (41) estérifié en C5 seulement et les protons AA'BB' sont très écartés (0,66 ppm). L'écart à la planéité semble important et il n'y a pas d'effet arc boutant dans ce cas.

Le carbométhoxy-4-carboxy-5-pyrazole (46) ressemble beaucoup à son analogue (42) estérifié en C4 tant par l'UV. que par le système AA'BB' écarté de 0,48 ppm. Il semble que la probable liaison hydrogène suffise à lever la gêne stérique du groupe COOH d'ailleurs assez peu encombrant [392].

Dans le cas des deux derniers pyrazoles (45) et (47) les données de RMN. sur l'écartement de AA'BB' ne peuvent être prises en considération du fait de l'enregistrement des spectres dans des solvants différents (pyridine-d₅ et DMSO-d₆). Le carbamoyl-5-carbométhoxy-4-pyrazole (45) avec son maximum d'absorption à 291 nm semble exhiber un effet arc bou- tant [395] par rapport à son analogue (48) porteur d'un groupe carba- moyle en C5. La dicarbamoyl-pyrazole (47) par contre possède un $\lambda_{\max}$ plus élevé que le pyrazole de référence non substitué (26). Les liaisons hydrogènes peuvent s'établir grâce aux protons de l'amide en C5 ou en C4. L'effet bathochrome observé serait dû aux électrons libres des substi- tuants conjugués avec le pyrazole.

Il serait assez tentant de faire une estimation de l'angle Ψ entre aryle et pyrazole au moyen de la formule de *Braude* [396] :

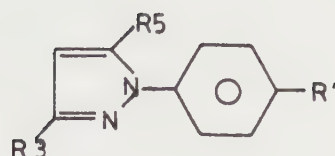
$$\cos^2 \Psi = \frac{\epsilon}{\epsilon_0}$$

ϵ : coefficient d'extinction du produit

ϵ_0 : coefficient d'extinction d'un composé coplanaire de référen- ce

Cette relation n'est malheureusement valable qu'en l'absence d'effet hypso- chrome entre les produits étudiés [391] et ce n'est pas le cas de nos pro- duits. Comment donc estimer cet angle Ψ ? *Rioux, Elguero et coll.* [397] proposent pour ce faire la Diffusion *Rayleigh* Dépolarisée (voir tableau 52, page suivante).

Nous pouvons donc admettre un angle Ψ d'environ 11° pour les pyrazoles dépourvus de substituant en C5 et d'environ 40° pour les pyrazoles substi- tués en C5. Il est possible que cet angle soit inférieur à 40° pour les py- razoles disubstitués possédant une liaison hydrogène qui soulagerait la gêne stérique : ce serait le cas de (46) et (47).



R3	R5	R'	Ψ
H	H	H	$11^{\circ} \pm 3$
Me	H	H	$9^{\circ} \pm 3$
H	H	Me	$7^{\circ} \pm 3$
Me	Me	H	$37^{\circ} \pm 3$

Tableau 52

VI.3.- ISOMERIE *S-SYN-S-ANTI* AU NIVEAU DE LA LIAISON BASE-SUCRE.

La conformation au niveau de la liaison σ base-sucre des N-nucléosides a été étudiée à l'état cristallin par diffraction des rayons X ou des neutrons (cf. revue [398]) et en solution par dichroïsme circulaire et dispersion rotatoire optique (cf revue [399]) et par effet *Overhauser* en RMN. [400]. *Donohue et Trueblood* découvrent en 1960 qu'il existe deux conformations préférentielles : *s-syn* et *s-anti* [401] ; ils définissent l'angle dièdre φ_{CN} entre le plan de la base et le plan contenant les liaisons C1'-O_{cycle} et C1'-N9 et définissent ainsi deux conformères de l'adénosine :

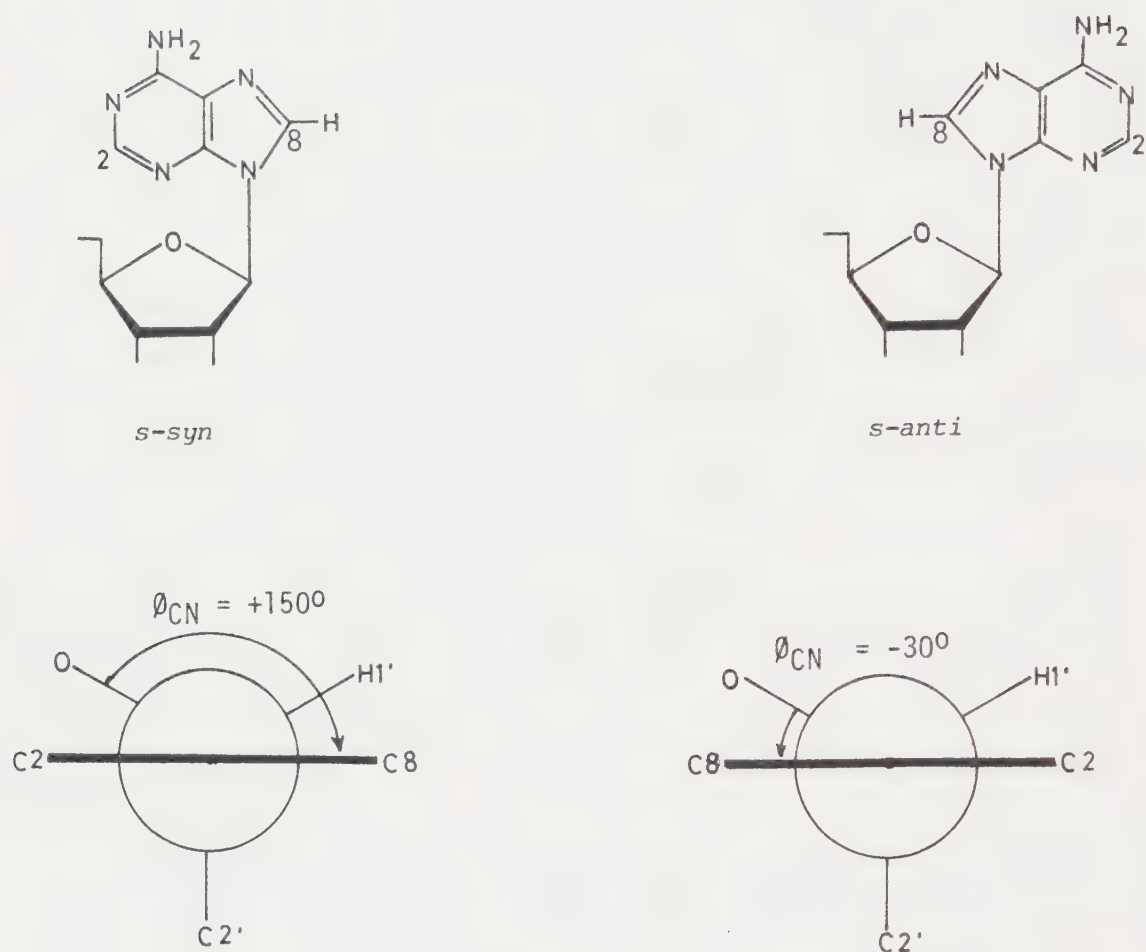
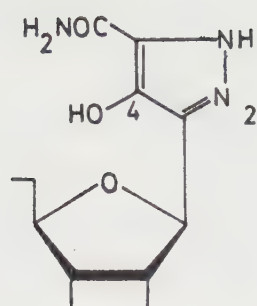


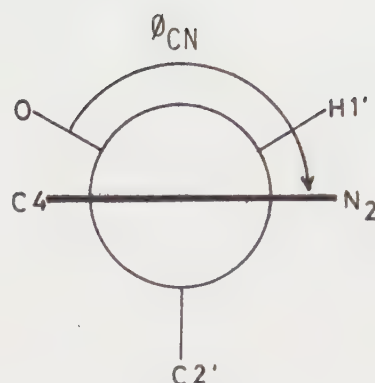
Figure 38

Cet angle sera défini différemment, entre autres par *Sundaralingam* (angle χ) [402] et par *Hart et Davis* (angle T) [400].

L'application de ces notions aux C-nucléosides proches structuralement des N-nucléosides (pseudouridine, formycines) ne pose aucun problème. Dans notre cas, la convention de *Donohue et Trueblood* [401] n'est pas utilisable telle quelle. Si l'on admet avec *Jones et Chaney* [40] que la pyrazomycine est *s-syn* à l'état cristallin parce que les substituants du noyau pyrazole en C4 et C5 surplombent le ribose, l'angle ϕ_{CN} doit être mesuré à partir de la liaison C1'-O_{cycle} en direction de N2 :



pyrazomycine
s-syn

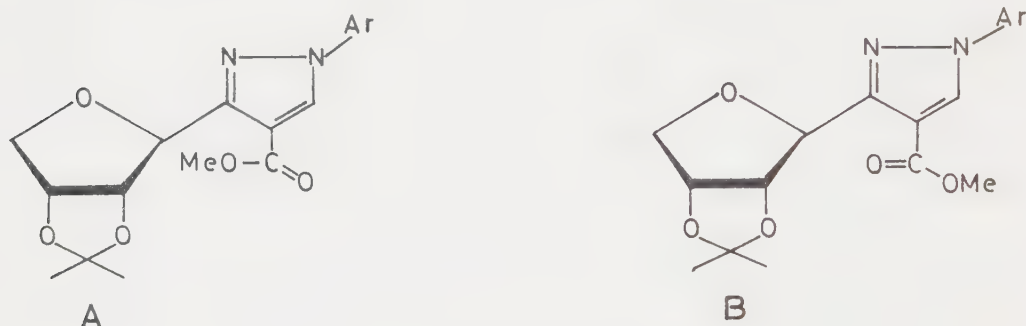


Pour l'étude de nos quatorze C-nucléosides pyrazoliques en solution nous ne disposons que de la RMN.. L'examen du tableau 51 (voir p. 262) nous fait constater un éparpillement des valeurs de τ pour H-C1' sur plus d'une ppm ce qui est considérable. Or ce proton H-C1' est celui qui est le plus exposé à l'effet anisotrope de la base lorsqu'elle se trouve en disposition *s-anti*. Les valeurs de τ relatives aux protons H-C3' et H-C2' sont remarquablement stables pour les nucléosides isopropylidénés ; une seule exception avec (49) mais le spectre a été enregistré dans la pyridine- d_5 . Au niveau de H_{exo}-C5' les différences sont plus notables.

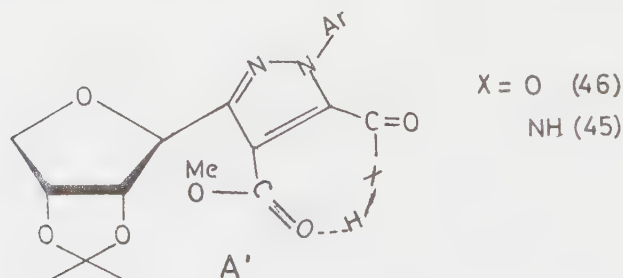
Dans les pyrazoles substitués en C4 par un groupement carbométhoxy il existe une gêne stérique sévère qui doit contraindre ces composés à adopter la conformation *s-anti*. Pour ces composés le débliantage de H-C1' est toujours important mais pour les composés disubstitués (en C4 et C5) il est influencé par l'établissement éventuel d'une liaison hydrogène (avec CONH₂ ou COOH en C5) qui modifie l'orientation de l'ester en C4 (*vide infra*). Les effets des substituants en N1 ou en C5 étant négligeables, les différences de déplacement chimique au niveau de H_{exo}-C4' peuvent être rapportées dans les pyrazoles non substitués en C4 à l'anisotropie magnétique de la paire d'électrons de N2 pour les conformères *s-anti*, et à celle de la double liaison C4=C5 pour les conformères *s-syn*. Or les composés

qui se trouvent presque exclusivement en conformation *s-anti* (42), (44), (45), (46) et (49) possèdent des valeurs pour $\tau_{\text{exo}}\text{-C4'}$ oscillant entre 5,88 et 5,98 : il s'agit des valeurs les plus déblindées de la série. Ceci revient à dire que le doublet de N2 exerce un déblindage plus puissant que la double liaison C4=C5 et que le pourcentage de forme *s-syn* peut être estimé d'après l'importance du blindage du proton $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C4'}$.

Un autre facteur peut influencer le déblindage de H-C1' dans les pyrazoles porteurs d'un groupe ester en C4 : la libre rotation autour de la liaison C4-COOMe. Le rotamère A possède sans doute un proton H-C1' plus déblindé que B :

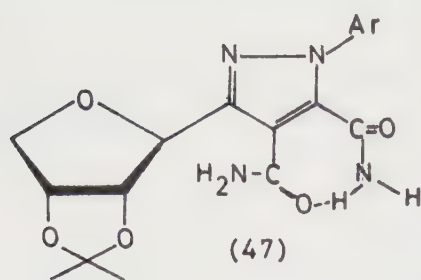


Dans les pyrazoles disubstitués par un reste ester en C4 et par un groupe susceptible de fournir un proton pour une liaison hydrogène (-COOH, CONH₂) en C5, la forme A' est favorisée ce qui va encore augmenter le déblindage de H-C1' redevable à la conformation *s-anti* :

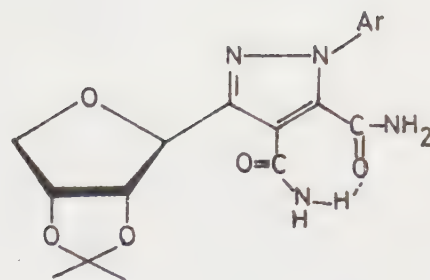


La situation est plus délicate dans le cas du dicarbamoylpyrazole (47) puisqu'une liaison hydrogène peut s'établir à l'aide d'un proton du

substituant en C4 ou en C5 :



C

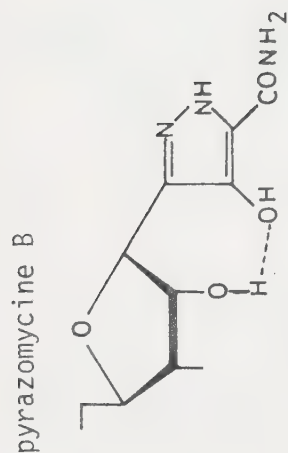
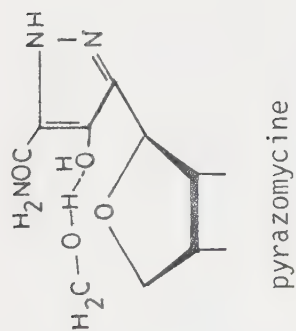
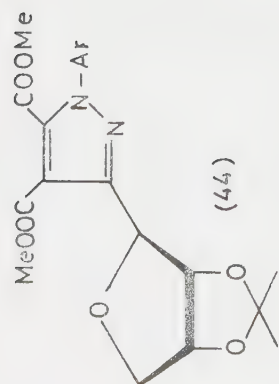


D

La forme D est vraisemblablement prépondérante. L'encombrement stérique de (47) est inférieur à celui de (49), le carbamoyl-4-pyrazole, ce qui devrait permettre à une fraction de ce produit de se trouver en conformation *s-syn*. Les blindages relatif de H-C1', et très net de H_{exo}-C4' sont en faveur de cette hypothèse ; le solvant cependant (DMSO-d₆) joue peut-être un certain rôle dans les déplacements chimiques. Il n'est, d'autre part, pas exclu que les conformations adoptées soient de structure quelque peu différentes de celles qui sont classiquement admises.

Actuellement le dicarbométhoxypyrazole [44] est soumis à une étude par diffraction des rayons X effectuée par *Liebich* dans les laboratoires du Professeur *Parthé* [403]. Nous ne connaissons pour l'instant que le système cristallin de ce composé, son groupe d'espace et les paramètres de la maille (méthode de la précession). Nous donnons dans le tableau 53 les caractéristiques de (44), de la pyrazomycine et de la pyrazomycine B [38].

Lorsque les paramètres de chaque atome auront été déterminés au diffractomètre et à l'ordinateur, nous pourrions proposer une conformation *s-syn* ou *s-anti* au niveau de la liaison base-sucre.



Produits	(44)	pyrazomycine (β)	Pyrazomycine B (α)
PM	447,4	295,3	295,3
Système cristallin	Monoclinique	Orthorhombique	Orthorhombique
Groupe d'espace	$\left\{ \begin{array}{l} P2_1 (N^{\circ}4) \\ \text{ou } P2_1/m (N^{\circ}11) \end{array} \right\}$	$P2_12_12_1 (N^{\circ}19)$	$P2_12_12_1 (N^{\circ}19)$
Paramètres de la maille	$\left\{ \begin{array}{l} a = 14,43 \text{ \AA} \\ b = 12,74 \text{ \AA} \\ c = 5,73 \text{ \AA} \\ \beta = 95^{\circ} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} a = 25,179 \text{ \AA} \\ b = 6,714 \text{ \AA} \\ c = 6,985 \text{ \AA} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} a = 7,216 \text{ \AA} \\ b = 4,841 \text{ \AA} \\ c = 37,243 \text{ \AA} \end{array} \right\}$
Nombre de molécules par maille (Z)	2	4	4
Volume de la maille	$1049,2 \text{ \AA}^3$	$1180,8 \text{ \AA}^3$	$1301,0 \text{ \AA}^3$
Poids spécifique calculé	$1,417 \text{ gcm}^{-3}$	$1,66 \text{ gcm}^{-3}$	$1,508 \text{ gcm}^{-3}$

Tableau 53

VI.4.- ETUDE DE LA DEGRADATION PAR SPECTROMETRIE DE MASSE.

VI.4.1.- Généralités.

Disposant de deux C-nucléosides deutériés en C4, l'un à base pyrazolique (29), l'autre à base isoxazolique (36), il nous a paru séduisant d'étudier, dans la mesure du possible, les principales voies de dégradation empruntées par ces deux types de C-glycosides en les comparant avec leurs analogues hydrogénés (28) et (35). L'obtention des composés deutériés a été décrite sous III.5.6.- et III.6.1.-.

Les spectres de masse des nucléosides isoxazoliques ont été enregistrés à basse résolution sur un spectromètre *Varian* CH-4 à 70 et à 12 eV (température système d'introduction : 150⁰, température source d'ionisation : 210⁰). Les spectres des glycosides pyrazoliques ont été effectués à haute résolution sur *Varian* SM-1, la volatilité médiocre de ces produits interdisant une introduction gazeuse ; les abondances relatives des fragments obtenus lors d'enregistrements de ce type sont évidemment beaucoup moins reproductibles et l'on n'obtient pas d'ions métastables. Des spectres à haute tension maximum ($\approx$ 3 kV) nous ont permis de détecter les ions métastables (m^*), à nouveau dans le seul cas des isoxazoles.

Nous avons utilisé divers programmes mis au point par *Glangetas** :

- le programme NORMPLOT destiné à normaliser et à dessiner les spectres ;
- le programme CORRECTEUR II qui permet d'obtenir, à partir d'un mélange de deux substances, le spectre théorique de l'une d'entre elles supposée pure ; en l'occurrence, l'impureté est le phénylisoxazole (35) et la substance

* Ces programmes seront commentés de manière détaillée dans la thèse de *Glangetas*.

dont le spectre est obtenu par le calcul le phénylisoxazole-D-4 (36) ;
CORRECTEUR II tient compte dans ses calculs des fluctuations possibles
du courant ionique ;

- le programme METASTABLE qui calcule à partir d'ions choisis la relation :

$$m^* = \frac{m_2^2}{m_1}$$

et compare les résultats théoriques aux résultats expérimentaux.

VI.4.2.- Fragmentation du phénylisoxazole (35).

Nous disposons des spectres à 12 et 70 eV du phénylisoxazole pur (35)
(voir Fig. 39 à 70 eV) et d'un mélange d'isoxazole-H-4 (35) et -D-4 (36).
Le taux de deutériation de ce mélange s'élève à 37,6% (moyenne des spec-
tres à 12 et 70 eV par comparaison sur le pic caractéristique (M-Me)⁺).
Nous avons représenté dans la figure 40 le spectre à 70 eV de l'isoxazole
deutérié à 100% d'après le programme CORRECTEUR II. Les variations entre
spectres à 12 et 70 eV affectent spécialement les ions inférieurs à m/e
110.

Par comparaison entre les spectres des isoxazoles -H-4 et -D-4 nous avons
pu établir les principales voies de dégradation, voies souvent confirmées
par des pics métastables (voir tableau 54, p. 289).

La perte d'un méthyle à partir de l'ion moléculaire, classique avec les
sucres isopropylidénés, est à l'origine de la voie A. L'évolution ulté-
rieure est par contre spécifique (les abondances sont celles de l'isoxa-
zole (35) à 70 eV, voir page 292).

$m_1 \rightarrow m_2$	m^* mesuré	m^* calculé
287 $\rightarrow$ 272	258,1	257,78
199 $\rightarrow$ 198	197,0	197,00
287 $\rightarrow$ 229	183,0	182,72
228 $\rightarrow$ 201	177,0	177,19
272 $\rightarrow$ 212	165,5	165,24
272 $\rightarrow$ 200	147,0	147,05
213 $\rightarrow$ 173	140,5	140,51
200 $\rightarrow$ 156	121,3	121,68
105 $\rightarrow$ 77	56,52	56,47
96 $\rightarrow$ 57	33,83	33,84

Tableau 54

Fig. 39. Spectre SM. de (35) à 70 eV.

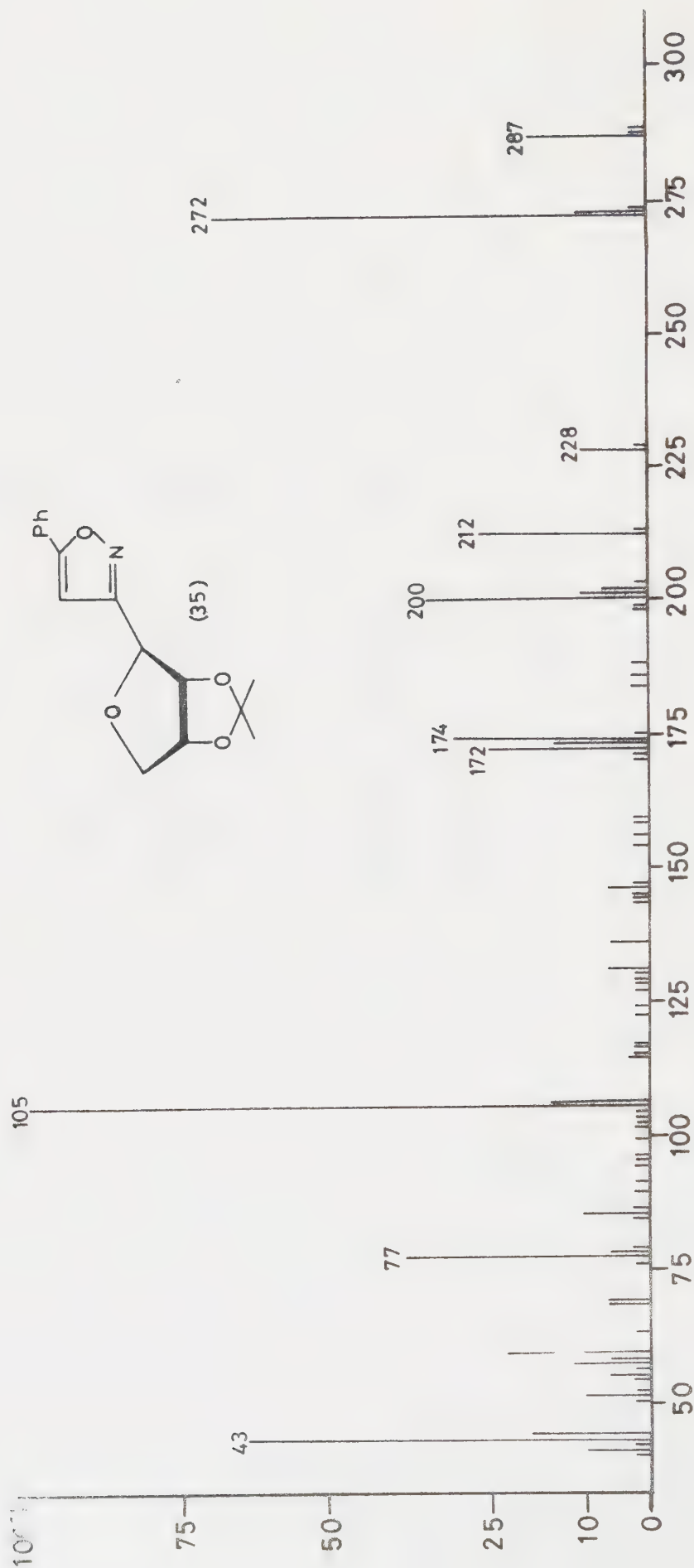
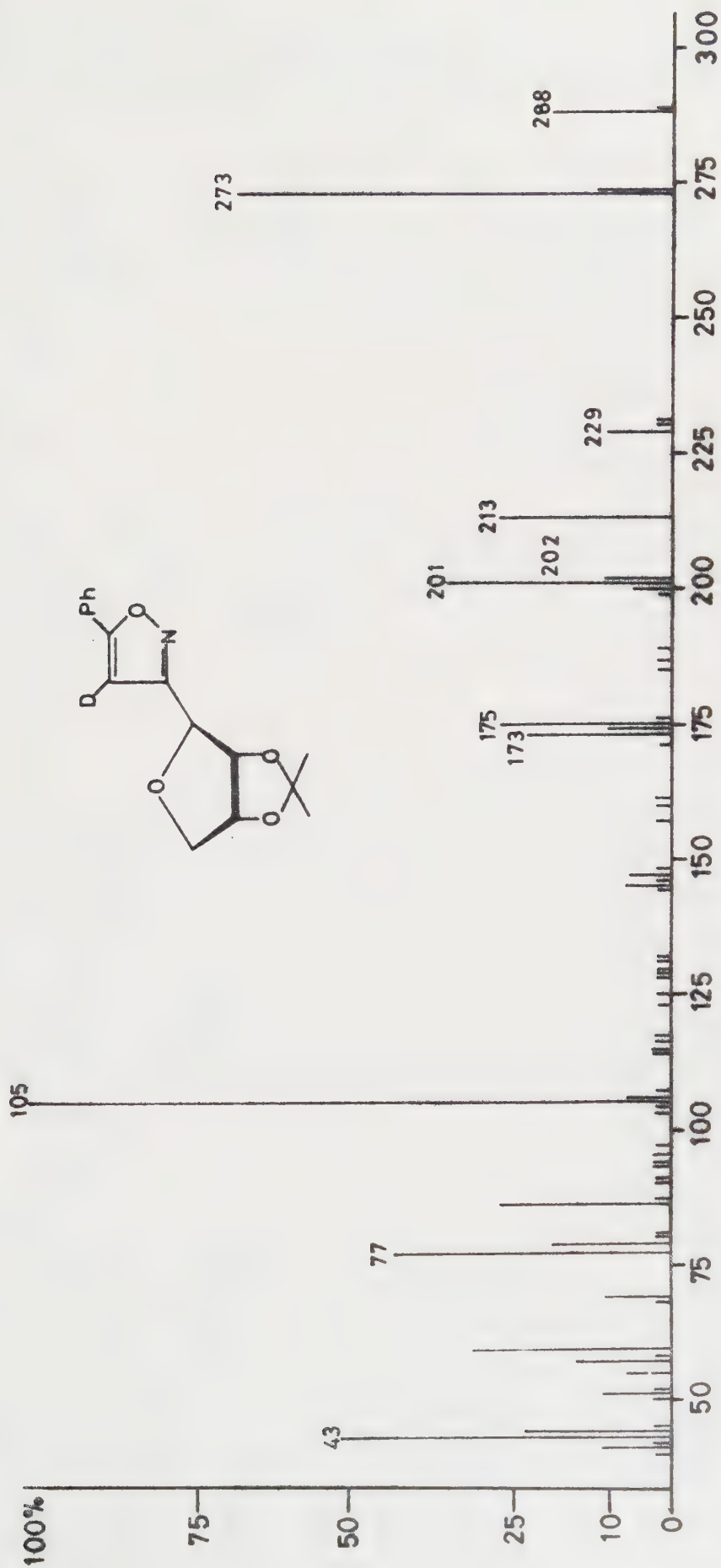
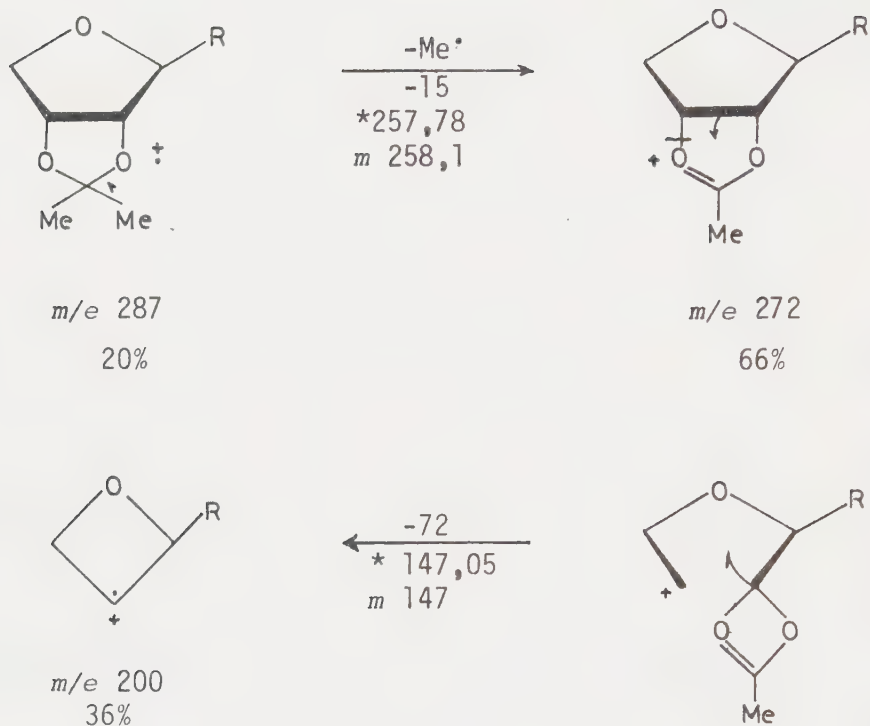
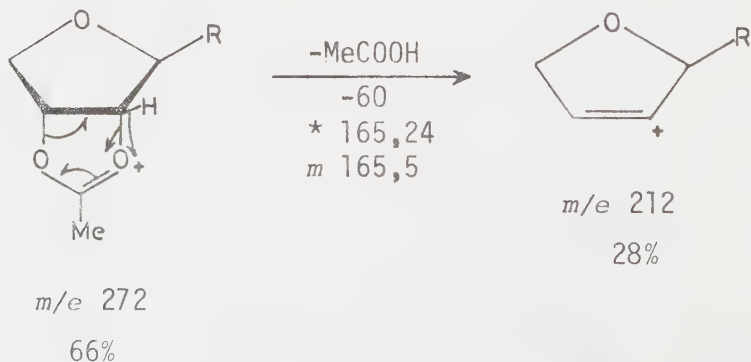


Fig. 40. Spectre SM. de (36) à 70 eV.

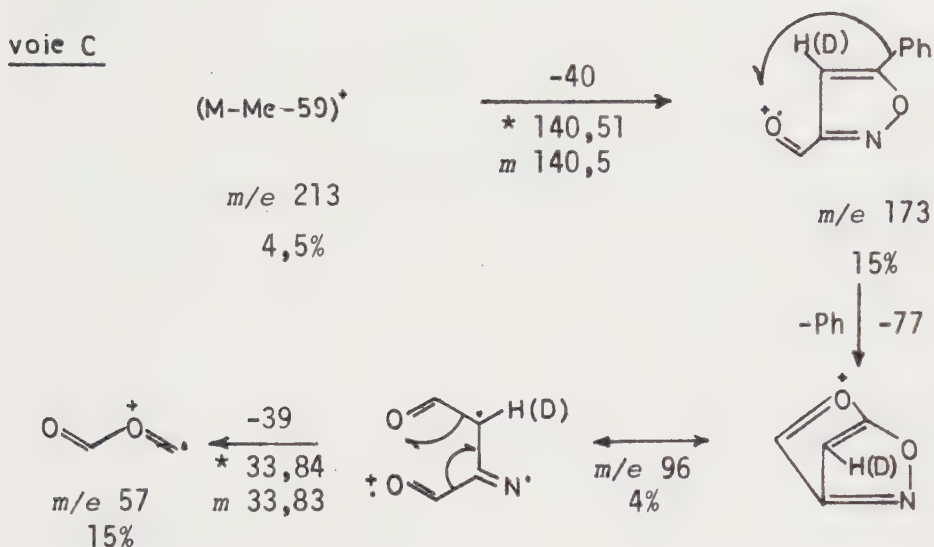


voie A

Buchs, Glangetas et Tronchet [404], en étudiant des érythro- et des thréofurannoses porteurs en 1,2 d'un groupe isopropylidène, ont prouvé par des expériences de deutériation que la perte de CH_3COOH à partir de l'ion $(M-Me)^+$ n'intervenait pas. Par contre, De Jongh et coll. [405] pensent que l'expulsion d'acide acétique à partir de l'ion $(M-Me)^+$ est un mode de dégradation important ; nous observons ici, dans la voie B, ce type de décomposition :

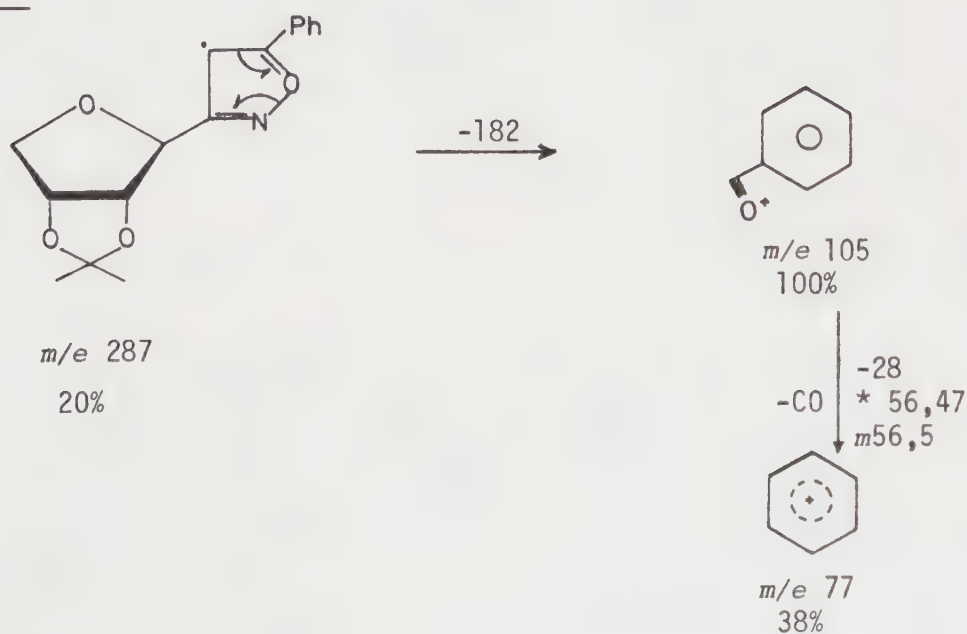
voie B

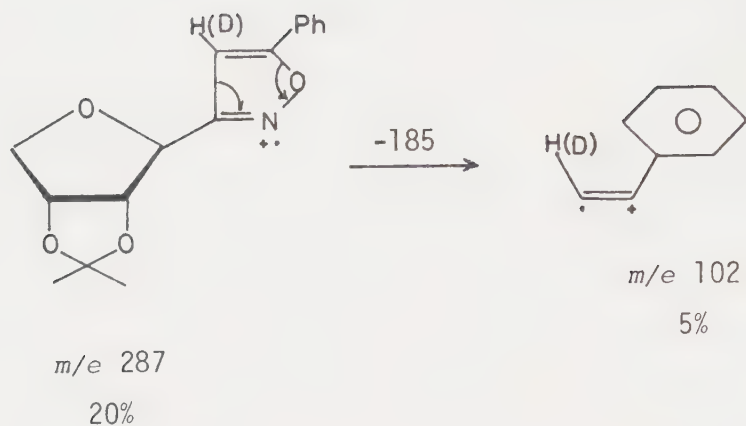
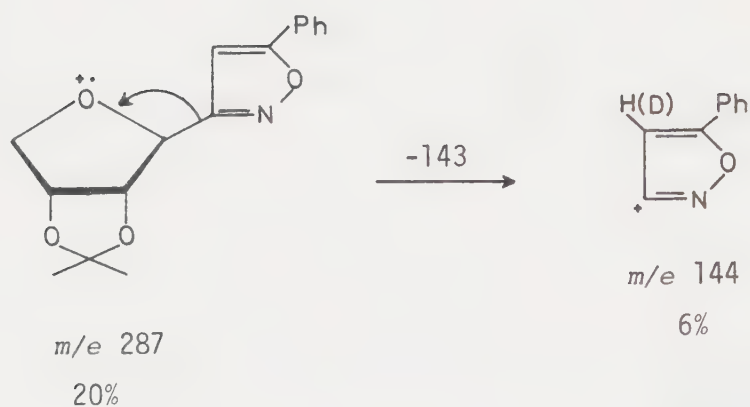
La voie de dégradation C est justifiée par la présence de deux métastables mais la structure du précurseur à m/e 213 n'est pas connue avec certitude :



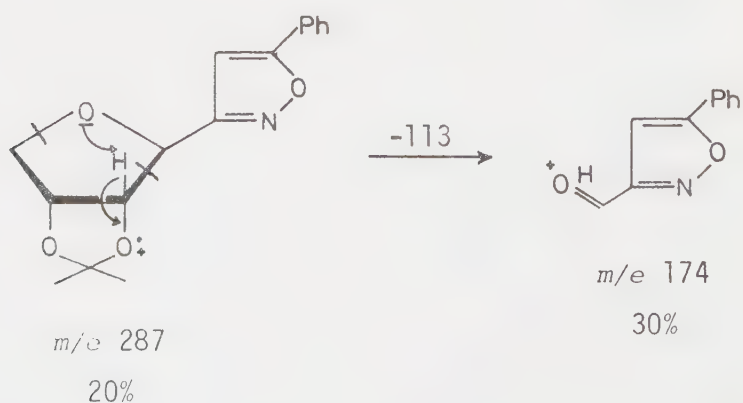
A partir de l'ion moléculaire les voies de dégradation sont nombreuses : entre autres D, E et F :

voie D



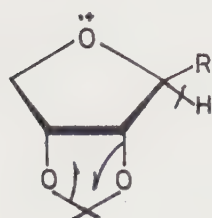
voie Evoie F

La voie G part également de l'ion moléculaire pour aboutir à la formation de l'ion 174 qui correspond au fameux pic Base + 30 caractéristique des C-nucléosides possédant un ribofurannose (pic de base) [13] [26] .. Un reste hydroxyméthyle en C4' n'est donc pas indispensable à sa formation puisque nous obtenons 30% de cet ion de m/e 174 :

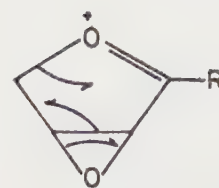
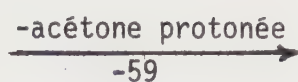
voie G

L'ion moléculaire peut aussi perdre de l'acétone protonée (voie H) ou de l'acétone (voie I) :

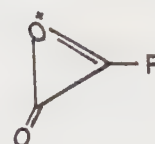
voie H



m/e 287
20%

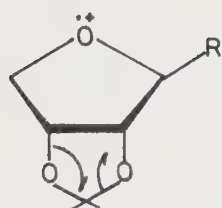


m/e 228
12%

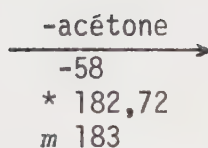


m/e 201
11%

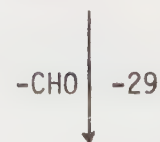
voie I



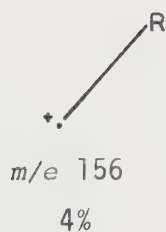
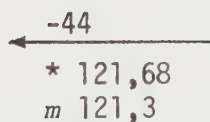
m/e 287
20%



m/e 229
4%



m/e 200
36%



VI.4.3.- Fragmentation du phénylpyrazole (28).

L'introduction gazeuse étant impossible nous en sommes réduits, pour cette étude, aux renseignements apportés par la deutériation et aux analogies nombreuses avec les voies de dégradation du phénylisoxazole. Dans la figure 41 nous avons représenté les divers ions que nous pouvons proposer. Les lettres cerclées se rapportent aux mécanismes présentés sous VI.4.2.- à propos de l'isoxazole. Les dérivés marqués par le signe § n'ont pas leur équivalent dans la série isoxazole mais semblent probables.

Presque tous les pics dépassant 10% et situés en-dessus de la masse 140 sont ainsi expliqués. Faire des analogies avec le spectre de la pyrazomycine [406] n'est pas possible : les pics les plus caractéristiques concernent la base avec un ou deux carbones prélevés au sucre et qui subit des éliminations impliquant ses fonctions hydroxyle en C4 et carbamoy-le en C5 ; le pic de base est le fragment Base + 30 mais *Townsend et coll.* [406] pensent qu'il est possible que d'autres ions puissent présenter une abondance supérieure à celle de ce pic Base + 30 selon les C-nucléosides testés. Dans le cas de notre phénylpyrazole, l'ion Base + 30 à 294 est pic de base ce qui est assez étonnant en l'absence d'un groupement hydroxyméthyle en C4' ; il nous faut admettre qu'un autre proton du sucre peut être capté par l'oxygène du cycle. La présence de ribofurannose n'est donc pas prouvée par l'existence d'un pic Base + 30, même s'il est à 100%.

VI.4.4.- Fragmentation des autres pyrazoles isopropylidénés.

Nous désirons maintenant établir la validité des quinze pics proposés pour le phénylpyrazole dans le cas de nos autres pyrazoles isopropylidénés (voir tableau 55, p. 298), compte tenu du décalage de masse évidemment. A

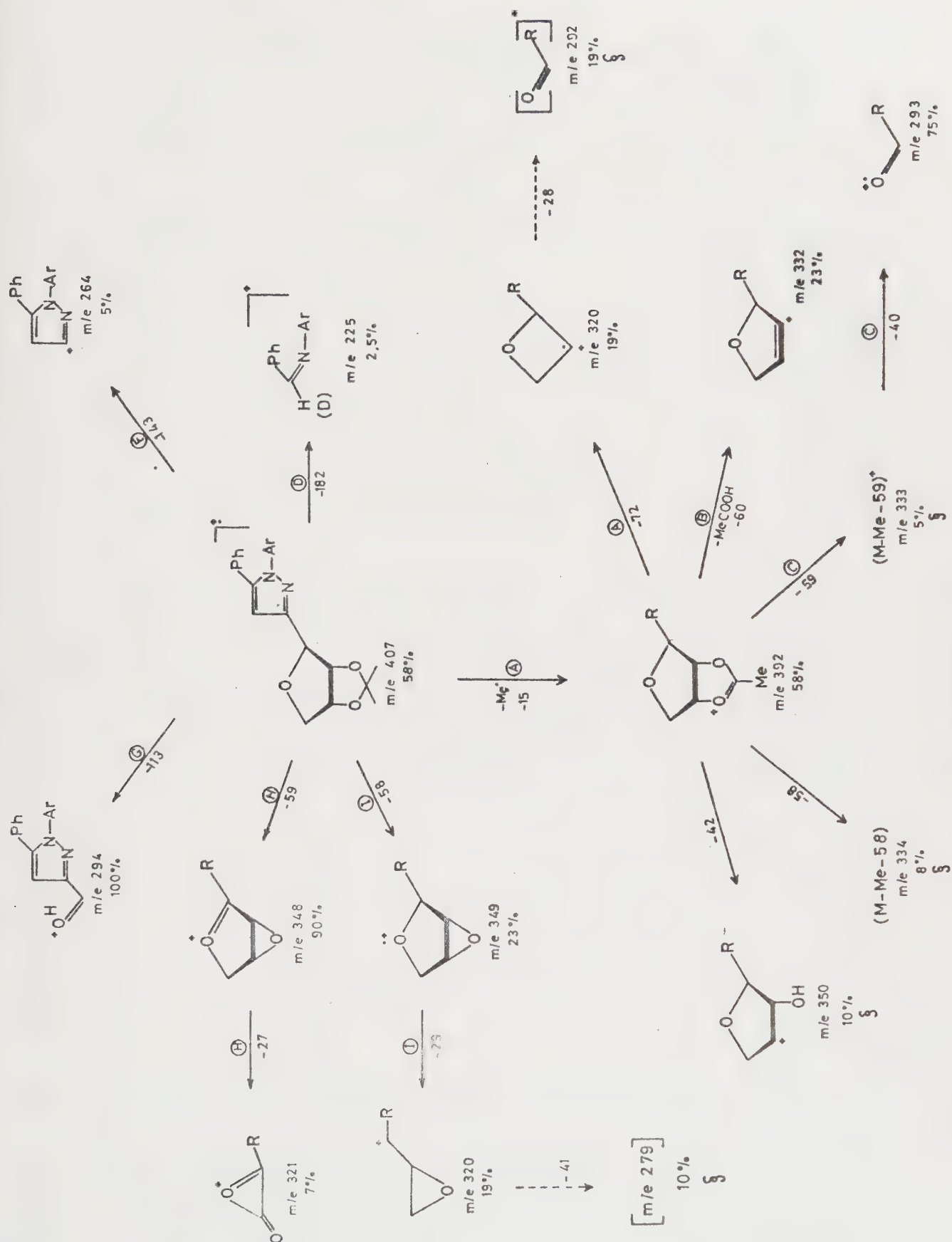


FIGURE 41

Pic m/e relevé dans le spectre de (28)	Présence de l'équivalent du pic m/e dans les pyrazoles									
	H	H	H	COOMe	H	CONH ₂	COOMe	CONH ₂	COOMe	CONH ₂
	H	Ph	COOMe	H	CONH ₂	H	COOMe	CONH ₂	COOH	CONH ₂
	(26)	(28)	(41)	(42)	(48)	(49)	(44)	(45)	(46)	(47)
392 350 349 348 334	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+
	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
333 332 321 320 294	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
293 292 279 264 225	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+

Tableau 55

l'exception des pics à m/e 225 et 264 qui sont peu répandus, la majorité de nos pyrazoles (de 6 à 9) possèdent les équivalents des pics proposés dans la figure 41, p. 297 dans des proportions très variables d'un produit à l'autre.

Les pyrazoles disubstitués, et tout spécialement le carbamoyl-4-carboxy-5-pyrazole (46), sont souvent dans les exceptions, probablement parce que leurs substituants réagissent de manière prioritaire : perte de NH_3 (-17) pour les carbamoylpyrazoles (48) et (49) et pour le carbamoyl-5-carbométhoxy-4-pyrazole (45), perte de CO_2 (-44) pour le carbamoyl-4-carboxy-5-pyrazole (46).

Les pics à m/e 392 (M-Me)⁺, à 334 (M-Me-58)⁺ et à 333 (M-Me-59)⁺ sont toujours présents.

L'extension de nos propositions de dégradation à l'ensemble de nos C-glycosides pyrazoliques est donc à faire avec prudence. Il serait souhaitable d'effectuer une étude avec des dérivés bloqués par de l'acétone deutériée et plus volatils, par suppression du reste *p*-nitrophényle par exemple : l'injection gazeuse rendrait les spectres plus reproductibles et l'enregistrement des métastables possible.

TROISIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Les évaporations sont effectuées sous pression réduite, à température inférieure à 40°, à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Les chromatographies sur couche mince (CCM.) analytiques sont exécutées sur plaques de 7,5 sur 2,5 cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm de "Silicagel HF *Merck*". La distance de migration est de 5 cm et les solvants de migration suivants ont été utilisés :

Solvant 1 : Et₂O-n-hexane 1/1 (volume/volume).

Solvant 2 : Et₂O-n-hexane 2/1 (volume/volume).

Solvant 3 : Et₂O-n-hexane 3/1 (volume/volume).

Solvant 4 : Et₂O.

Solvant 5 : MeOH/éther/diisopropylique 1/5 (volume/volume).

Solvant 6 : Cyclohexane /AcOEt 1/4 (volume/volume).

Solvant 7 : Benzène-AcOEt 5/1 (volume/volume).

Pour les révélations nous avons recours à l'UV. (254 nm), au KMnO₄ 0,05%, au réactif phosphomolybdique, plus rarement au periodate-benzidine et à la dinitro-2,4-phénylhydrazine (0,4% dans l'acide chlorhydrique 2 N). Le réactif phosphomolybdique [409] se prépare en mélangeant 50 g de molybdate

d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique, 50 ml d'acide sulfurique et en portant le tout à un litre avec de l'eau ; les plaques doivent être chauffées à 120-140° après traitement. La révélation des α -glycols se fait en deux stades ; d'abord pulvérisation d'une solution à 1% de periodate de sodium, puis, dix minutes plus tard, celle d'une solution de benzidine (10 vol. de benzidine 0,1 M dans de l'éthanol 50%, 2 vol. d'acétone, 2 vol. d'acide chlorhydrique 0,2 N).

Les CCM. préparatives sont réalisées sur plaques de 20 x 20 cm ou de 40 x 20 cm ; l'épaisseur de "Silicagel HF Merck" varie de 1 à 2 mm.

Les chromatographies gaz-liquide (CGL.) sont effectuées sur *Perkin-Elmer* F 11 muni de colonnes de 1,8 m et 3 mm de diamètre, garnies de néopentyl-glycol-sébacate 0,5% sur chromosorb G 80-100 mesh. Les volumes de rétention V_{RR} sont établis par comparaison avec un étalon interne le di-0-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-glucofurannose ($V_{RR} = 1$).

Les points de fusion (F.) sont déterminés sous microscope sur platine chauffante *Leitz* ou *Mettler* (FP 52 + FP 5).

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D$) sont mesurés sur *Perkin-Elmer* 141 ou sur *Schmidt-Hänsch*.

Les infra-rouge (IR.) sont effectués sur *Perkin-Elmer* 157 au moyen de pastilles de KBr pour les solides et de films entre plaques de NaCl pour les liquides. Nous indiquons d'abord les vibrations caractéristiques des molécules (λ_{max} en μm) avant de citer les dix plus grands pics par ordre décroissant d'intensité.

Les spectres ultra-violet (UV.), exprimés en longueur d'onde (λ en nm) et en coefficient d'extinction (ϵ) sont enregistrés sur *Unicam* SP 800. L'absorption est estimée par la méthode des tangentes. Les cinétiques se font à longueur d'onde variable ou constante grâce à l'accessoire à enregistrement automatique *Unicam* SP 825 ; la température interne des cuves est maintenue stable grâce au thermostat *Lauda* K 2 RD.

Les spectres de masse (SM.) sont réalisés sur *Varian* SM 1 B ou CH 4 dans le service du Professeur A. *BUCHS* que nous remercions bien vivement.

Les analyses élémentaires sont effectuées par le Dr K. *EDER* (Ecole de Chimie, Genève) auquel nous sommes très reconnaissant.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN.) à 60 MHz sont enregistrés sur *Perkin-Elmer* R 12 ; les spectres à 90 MHz sur *Perkin-Elmer* R 32 ; les spectres à 100 MHz sur *Varian* XL 100 par le Dr U. *BURGER* (Ecole de Chimie, Genève) et nous lui exprimons notre gratitude. Les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre et les attributions vérifiées, lorsque nécessaire, par double résonance. Les déplacements chimiques sont mesurés au centre des massifs dans l'échelle τ (TMS : étalon interne à $\tau = 10$). Les spectres d'ordre supérieur sont interprétés après calcul à l'aide des programmes NMRIT et NMREN [245] sur l'ordinateur CDC 3800 de l'Université de Genève. Abréviations utilisées : p = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet ... m = multiplet.

Les régressions à partir des cinétiques faites en RMN. et en UV. sont calculées sur ordinateur *Hewlett-Packard* 9830 A.

CHAPITRE I

Di-isobutyldithioacétal du D-ribose (1) [130].

On mélange 133,2 g (0,88 mole) de D-ribose à 200 ml (1,87 mole) d'isobutylmercaptan et 170 ml d'HCl concentré. La solution, plongée dans un bain de glace, est maintenue sous agitation mécanique violente pendant 2 heures. Après adjonction de 100 ml d'eau, le mélange est extrait au CH_2Cl_2 (3 x 300 ml) ; la phase organique est lavée au NaHCO_3 saturé (1 x 600 ml) et à l'eau (2 x 600 ml), puis séchée (MgSO_4). L'évaporation de la solution conduit à des cristaux blancs, qui, après recristallisation dans le benzène, sont obtenus en plusieurs jets avec un rendement de 83% (*Litt.* : 53%).

CCM. : $R_f = 0,15$ (solvant 4).

F. = $81,8-82,8^\circ$ (*Litt.* $83,5-84^\circ$).

IR. = $3,02\ \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{O-H}}$), $6,84$ et $7,19\ \mu\text{m}$ (δ_{CH_3}) ; $3,02$, $9,60$, $9,23$, $9,79$, $3,40$, $10,34$, $6,84$, $8,13$, $7,18$, $11,13\ \mu\text{m}$.

Diisobutyldithioacétal de l'anhydro-2,5-D-ribose (2) [131].

On dissout 97,5 g (0,31 mole) de (1) dans 300 ml de pyridine sèche avant de plonger le ballon dans un bain à -20° . Sous agitation, en l'espace de 20 minutes, on y ajoute une solution de 65,3 g (0,32 mole) de chlorure de tosyle purifié dans 300 ml de pyridine sèche. L'agitation se poursuit pendant encore 2 heures à -20° , puis pendant 30 heures à 20° . Le mélange est additionné d'eau glacée (500 ml), extrait au CHCl_3 (4 x 400 ml). L'extrait chloroformique est lavé au KHCO_3 5% (1 x 500 ml), au NaHCO_3 saturé (1 x 500 ml), au HCl 0,25 N (1 x 400 ml), à l'eau enfin (2 x 400 ml). Les eaux de lavage concentrées sont extraites au CHCl_3 et traitées selon le schéma ci-dessus. Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4) et concentrées sous vide. La recristallisation dans un mélange MeOH-eau 80/20 fournit des aiguilles blanches avec un rendement oscillant entre 70 et 85% (*Litt.* : 59%).

CCM. : $R_f = 0,65$ (solvant 4).

F. = $91,2-92,4^{\circ}$ (*Litt.* : $89-90^{\circ}$).

IR. : $3,00 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{O-H}}$), $6,82$ et $7,14 \mu\text{m}$ (δ_{CH_3}) ; $3,00$, $3,38$, $9,06$, $10,30$, $6,82$, $9,22$, $7,50$, $7,32$, $8,82$, $8,27 \mu\text{m}$.

Diisobutyldithioacétal de l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4- α -D-ribose

(3) [132].

On dissout 156 g (0,53 mole) de (2) dans 1500 ml d'acétone anhydre avant d'y joindre 147 g de CuSO_4 anhydre et 9,8 ml de H_2SO_4 concentré. Après

20 heures d'agitation à 20° on neutralise avec un léger excès d'ammoniaque ($\approx$ 49 ml). Les sels minéraux sont filtrés et la solution chloroformique passée à sec. Le résidu est repris au CHCl_3 (600 ml) ; la phase chloroformique est lavée à l'eau (2 x 400 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée livrant un épais sirop jaunâtre avec un rendement de 88% (*Litt.* : 100%). Après distillation sous vide, c'est un sirop blanc qui jaunit en vieillissant.

CCM. : $R_f = 0,95$ (solvant 4).

Sirop.

IR. : 7,24 et 7,29 μm (isopropylidène) ; 3,37, 9,12, 8,26, 7,23, 9,53, 7,30, 9,37, 8,62, 6,83, 11,61 μm .

Anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-aldéhydo-D-ribose (4) [132].

Dans un réacteur sont dissous 40,2 g (0,12 mole) de (3) dans 360 ml d'acétone et 30 ml d'eau. Sous agitation mécanique vigoureuse on ajoute 60 g (0,28 mole) de HgO , puis 60 g (0,22 mole) de HgCl_2 . Après 4 heures à température ambiante, la suspension est filtrée sur lit de célite et abondamment rincée à l'acétone (2 litres). La solution est concentrée et le résidu repris par petites fractions avec 1 litre de CHCl_3 . La phase organique est filtrée, lavée au KI M (1 x 300 ml) et à l'eau (2 x 400 ml). Les eaux de lavage sont concentrées, extraites au CHCl_3 , lavées etc ... Les phases chloroformiques réunies sont séchées (MgSO_4) et passées à sec, fournissant 17,1 g (83%) d'un sirop légèrement jaune. Le produit, après distillation à $60^\circ/10^{-5}$ Torr, est un sirop à odeur fruitée qui peut cristalliser.

CCM. : $R_f = 0,35$ (solvant 4, tache allongée).

F. = 92,2-94,6° recristallisant en oursins depuis les gouttes

pour fondre à nouveau à 154,7-160,6° (*Litt.* : sirop).

$[\alpha]_D^{18} = -37,1^\circ$ ($c = 1,7$, CHCl_3 sans EtOH). (*Litt.* : $[\alpha]_D^{27} = -46,8^\circ$
 $\xrightarrow{12h} -64,7^\circ$ ($c = 4,5$, CHCl_3)).

CGL. : $V_{RR}^{180} = 0,13$.

IR. : 5,78 μm ($\nu_{\text{C=O}}$), 7,24 et 7,29 μm (isopropylidène) ; 9,09, 9,52, 8,27, 8,61, 7,24, 7,29, 11,63, 8,13, 7,87, 10,23, 5,78 μm .

RMN. (CDCl_3 , 60 MHz) : $\tau = 0,37$, s, 1p. (H-C1) ; $\tau = 5,04$, dd, 1p.,

$J_{2,3} = 0,8$ Hz, $J_{3,4} = 6,0$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,27$, dd, 1p., $J_{4,5b} =$

3,4 Hz (H-C4) ; $\tau = 5,59$, s élargi (H-C2) ; $\tau = 5,85$, d, 1p.,

$J_{5a,5b} = 10,6$ Hz (H_a -C5) ; $\tau = 6,36$, ddd, $J_{2,5b} = 0,8$ Hz (H_b -C5) ;

$\tau = 8,50$ et 8,67, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

Anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-D-ribo-pentane-tétrol-2,3,4,5 (5).

A une solution de 136 mg (0,86 mmole) de (3) dans 10 ml d'EtOH on ajoute 2,1 g de nickel de Raney. Après 45 minutes à reflux, on filtre et le filtrat fournit par évaporation 50,8 mg de (5) sous forme d'un sirop très volatil avec un rendement de 79%. L'échantillon analytique est obtenu par CCM. (solvant 1).

CCM. : Rf = 0,5 (solvant 1).

Sirop.

IR. : 7,24 et 7,28 μm (isopropylidène) ; 9,30, 8,95, 9,47, 8,27, 7,28, 11,59, 8,10, 7,24, 8,60, 3,42 μm .

RMN. (CDCl_3 , 60 MHz) : $\tau = 5,22$, *m*, 1p., $J_{3,4} = 6,3$ Hz, $J_{4,5} = 3,0$ Hz, (H-C4) ; $\tau = 5,64$, *dd*, 1p., $J_{2,3} = 1,8$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,84$, *m*, 1p., $J_{1,2} = 6,6$ Hz (H-C2) ; $\tau = 6,12$, *d*, 2p. ($\text{H}_a\text{-C5}$, $\text{H}_b\text{-C5}$) ; $\tau = 8,49$ et $8,67$, $2s, 2 \times 3p.$ (isopropylidène) ; $\tau = 8,76$, *d*, 3p. (H-C1).

SM. : 44 (100), 143 (94) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 59 (67), 83 (59), 43 (45), 45 (38), 55 (25), 57 (18), 69 (14), 56 (11).

Anhydro-3,6-O-isopropylidène-4,5-D-ribo-hexane-tétrol-3,4,5,6 (6).

A une solution de 164 mg (0,76 mmole) d'un mélange de sucres méthylthio-méthyléniques *cis* (13) + *trans* (14) (*vide infra*) dans 16 ml d'EtOH on ajoute 2,46 g de nickel de Raney. Après 20 minutes à reflux, on filtre et le filtrat fournit par évaporation 94 mg (72%) de (6).

CCM. : $R_f = 0,55$ (solvant 1).

Sirop.

IR. : 7,23 et 7,29 μm (isopropylidène) ; 9,23, 8,25, 9,46, 8,95, 3,40, 7,23, 7,29, 8,12, 8,60, 11,61 μm .

RMN. (CDCl_3 , 60 MHz) : $\tau = 5,27$, *m*, 1p., $J_{4,5} = 6,2$ Hz, $J_{5,6a} = 2,3$ Hz, $J_{5,6b} = 3,3$ Hz (H-C5) ; $\tau = 5,62$, *dd*, 1p., $J_{3,4} = 1,5$ Hz (H-C4) ; $\tau = 5,96$ à $6,27$, massif, 3p. (H-C3, $\text{H}_a\text{-C6}$, $\text{H}_b\text{-C6}$) ; $\tau = 8,50$ et $8,68$, $2s, 2 \times 3p.$ (isopropylidène) ; $\tau = 8,61$, *q*, 2p., $J_{1,2} = 6,0$ Hz (H-C2) ; $\tau = 9,05$, *t*, 3p. (H-C1).

SM. : 43 (100), 157 (95) ($M^+ - Me$), 59 (94), 57 (71), 97 (68), 55 (22),
69 (17), 85 (17), 58 (15), 56 (15).

$C_9H_{16}O_3$ Calculé C 62,78 H 9,38%
(172,23) Trouvé C 62,96 H 9,48%.

p-Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-aldéhydo-
D-ribose (7).

On dissout 3,17 g (18,4 mmoles) de l'aldéhyde (4), puis 2,818 g (18,4 moles) de p-nitrophénylhydrazine dans 50 ml d'EtOH absolu. Après 1 heure à reflux, la solution refroidie est placée au réfrigérateur. Les cristaux sont filtrés et recristallisés dans un mélange EtOH-MeOH 1/1 pour fournir 4,95 g (87,5%) de (7) ; une cristallisation supplémentaire fournit un produit de pureté analytique avec un rendement de 62,5%.

CCM. : $R_f = 0,5$ (solvant 4).

F. = 178,0-179,0°.

$[\alpha]_D^{17} = -44,2^0$ ($c = 2,4$, $CHCl_3$).

UV. (EtOH) : 376 (23 050), 269 (2 700), 248 (4 800) (EtOH + 1 goutte NaOH) : 382 ($\approx 31\ 000$).

IR. : 3,04 μm (ν_{N-H}), 6,54 et 7,61 μm (ν_{NO_2}), 6,24 μm ($\nu_{C=N}$ et aryle), 6,69 et 6,80 μm (aryle), 7,24 et 7,30 μm (isopropylidène) ; 7,70, 7,61, 6,24, 9,01, 7,89, 9,26, 7,97, 9,54, 11,89, 9,80 μm .

RMN. ($CDCl_3$, 100 MHz) : $\tau = 1,67$, s, 1p. (NH) ; 2 m centrés sur $\tau = 1,89$ et 3,00, système AA'XX', 4p. (p-nitrophényl) ; $\tau = 2,85$, d, 1p.,

$J_{1,2} = 4,0$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,85$, *dd*, 1p., $J_{2,3} \approx 1$ Hz, $J_{3,4} = 6,2$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,14$, *m*, 1p., $J_{4,5a} < 1$ Hz, $J_{4,5b} = 3,7$ Hz (H-C4) ; $\tau = 5,26$, *dd*, 1p. (H-C2) ; $\tau = 5,96$, *dd*, 1p., $J_{5a,5b} = 10,8$ Hz (H_a -C5) ; $\tau = 6,26$, *dd*, 1p. (H_b -C5) ; $\tau = 8,46$ et $8,61$, 2s, 2 x 3 p. (isopropylidène).

(DMSO- d_6 , 100 MHz) : $\tau = -1,08$, *s*, 1p. (NH) ; 2*m* centrés sur $\tau = 1,96$ et $3,00$, système AA'XX', 4p. (p-nitrophényl) ; $\tau = 2,77$, *d*, 1p, $J_{1,2} = 4,0$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,97$, *dd*, 1p., $J_{2,3} \approx 1$ Hz, $J_{3,4} = 6,0$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,16$, *m*, 1p., $J_{4,5a} < 1$ Hz, $J_{4,5b} = 3,6$ Hz (H-C4) ; $\tau = 5,38$, *dd*, 1p. (H-C2) ; $\tau = 6,11$, *dd*, 1p., $J_{5a,5b} = 10,7$ Hz (H_a -C5) ; $\tau = 6,32$, *dd*, 1p. (H_b -C5) ; $\tau = 8,58$ et $8,70$, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 306 (100) (M^+ -H), 193 (24), 307 (17) (M^+), 138 (17), 291 (17) (M^+ -H-Me), 150 (14), 220 (11), 71 (11), 43 (9), 122 (8).

$C_{14}H_{17}N_3O_5$ Calculé C 54,72 H 5,57 N 13,68%
(307,31) Trouvé C 54,80 H 5,55 N 13,78%.

Oxime de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-aldéhydo-D-ribose (8) + (9).

A 1,0 g (5,81 mmoles) d'aldéhyde (4) dans 70 ml de MeOH, on ajoute 3 gouttes d'eau, 2,02 g (29,05 mmoles) de $NH_2OH \cdot HCl$, puis lentement 2,905 g (29,05 mmoles) de $KHCO_3$. Après 30 minutes à reflux, la suspension refroidie est filtrée et le filtrat concentré. Le résidu est repris à l'éther, filtré et concentré, fournissant 1,047 g d'un sirop presque incolore (97%) constitué des 2 isomères *syn* et *anti* dans un rapport 57/43 (RMN.), isomères

qui seront séparés par CCM. (solvant 1).

Isomère *syn* (8).

CCM. : Rf = 0,35 (solvant 1) ; Rf = 0,25 (solvant 7).

Suintement vers 60° F. 63,0-67,4° (non recristallisé).

$[\alpha]_D^{24} = -45,7^{\circ}$ (c = 0,8, CHCl₃).

IR. : 3,00 μm (ν_{O-H}), 6,10 μm (ν_{C=N}), 7,26 et 7,29 μm (isopropylidène) ;
3,00, 9,53, 9,22, 8,28, 9,09, 3,38, 3,46, 8,16, 8,65, 7,29 μm.

RMN. (CDCl₃, 90 MHz) : τ = 1,06, s, 1p. (OH) ; τ = 2,67, d, 1p., J_{1,2} = 4,0 Hz (H-C1) ; τ = 5,03, dd, 1p., J_{2,3} = 0,8 Hz, J_{3,4} = 6,30 Hz (H-C3) ; τ = 5,23, m, 1p., J_{4,5a} = 0,8 Hz, J_{4,5b} = 3,7 Hz (H-C4) ; τ = 5,36, dd, 1p. (H-C2) ; τ = 5,99, dd, 1p., J_{5a,5b} = 10,5 Hz (H_a-C5) ; τ = 6,30, dd, 1p. (H_b-C5) ; τ = 8,50 et 8,65, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM.: 172 (100) (M⁺-Me), 154 (100), 94 (98), 100 (98), 43 (97), 59 (96),
58 (92), 55 (92), 57 (87), 85 (60) ... 187 (27) (M⁺).

C₈H₁₃O₄N Calculé C 51,33 H 7,00 N 7,48%.

(187,20) Trouvé C 51,22 H 6,97 N 7,44%.

Isomère *anti* (9).

CCM. : Rf = 0,2 (solvant 1) ; Rf = 0,2 (solvant 7).

F. = 72,2-75,4° (non recristallisé).

$[\alpha]_D^{24} = +25,4^{\circ}$ (c = 0,45, CHCl₃).

IR. : 3,04 μm ($\nu_{\text{O-H}}$), 6,07 μm ($\nu_{\text{C=N}}$), 7,26 et 7,29 μm (isopropylidène) ; 3,04, 9,48, 9,16, 11,06, 7,26, 8,27, 9,57, 11,64, 3,43, 8,16, 7,29 μm .

RMN. : (CDCl_3 , 90 MHz) : $\tau = 0,88$, s, 1p. (OH) ; $\tau = 3,28$, d, 1p., $J_{1,2} = 4,5$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,92$, d, 1p. (H-C2) ; massif de 5,10 à 5,35 τ , 2p. (H-C3, H-C4) ; $\tau = 5,88$, d, 1p., $J_{5a,5b} = 11,0$ Hz ($\text{H}_a\text{-C5}$) ; $\tau = 6,23$, dd, 1p., $J_{4,5b} = 3,2$ Hz ($\text{H}_b\text{-C5}$) ; $\tau = 8,50$ et 8,65, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 154 (100), 43 (91), 94 (76), 59 (67), 58 (29), 172 (23) (M^+-Me), 44 (21), 100 (18), 55 (17), 57 (16) ... 187 (3) (M^+).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ Calculé C 51,33 H 7,00 N 7,48%
(187,20) Trouvé C 51,44 H 7,03 N 7,30%.

Préparation du cyanométhylènetriphénylphosphorane [242].

Une solution de 7,44 g (0,186 mole) de NaOH dans 120 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte à une solution bien agitée de 24,4 g (0,072 mole) de chlorure de cyanométhyltri-phénylphosphonium dans 700 ml d'eau. Il se forme un précipité qui est lavé à l'eau, puis séché sous vide poussé. Le rendement est de 15 g (69%).

Action du cyanométhylènetriphénylphosphorane sur (4).

A une solution de 1,2 g (6,95 mmoles) de l'aldéhyde sucre (4) dans 10 ml

de benzène, on ajoute 6,29 g (20,85 mmoles) de cyanométhylènetriphénylphosphorane et 0,845 g (6,95 mmoles) d'acide benzoïque. Après 90 minutes à 20°, le milieu réactionnel est lavé par 10 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ puis par 2 x 10 ml d'eau. La solution benzénique séchée (MgSO₄), évaporée à sec, fournit par distillation (100°/5.10⁻⁴ Torr) 826 mg (61%) du mélange cristallin des alcènes *cis* (10) et *trans* (11) dans un rapport 14/86 (CGL.). Les isomères sont séparés par CCM. (solvant 4) et recristallisés dans un mélange éther-hexane.

En variant les conditions opératoires nous avons obtenu des mélanges pour lesquels le rapport *cis/trans* est différent (voir tableau 4 p. 82).

cis-Anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6-*D*-ribo-tétrahydroxy-4,5,6,7-hepténo-2-nitrile (10).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : Rf = 0,7 (solvant 4).

F. = 52,0-53,0°.

$[\alpha]_D^{20} = -51,2^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃).

UV. (EtOH) : 212 (5 200).

CGL. : $v_{RR}^{180} = 0,55$.

IR. : 4,49 μm (ν_{C≡N}), 6,16, μm (ν_{C=C}), 7,25 et 7,28 μm (isopropylidène) ;
9,19, 9,52, 8,27, 8,17, 7,25, 7,28, 8,62, 7,87, 11,65, 3,43 μm.

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : τ=3,61, dd, 1p., J_{2,3} = 11,5 Hz, J_{3,4} = 7,0 Hz (H-C3) ; τ = 4,52, dd, 1p., J_{2,4} = 1,7 Hz (H-C2) ; τ 5,04 à 5,24, m,

2p. (H-C4, H-C6) ; $\tau = 5,40$, *dd*, 1p., $J_{4,5} = 2,5$ Hz, $J_{5,6} = 6,0$ Hz (H-C5) ; $\tau = 5,89$, *dd*, 1p., $J_{6,7a} = 1,6$ Hz, $J_{7a,7b} = 10,8$ Hz (H_a -C7) ; $\tau = 6,07$, *dd*, 1p., $J_{6,7b} = 4,0$ Hz (H_b -C7) ; $\tau = 8,46$ et $8,67$, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 43 (100), 59 (55), 55 (38), 120 (35), 180 (27) (M^+ -Me), 95 (25), 82 (14), 57 (13), 69 (11), 58 (10) ... 195 (2) (M^+).

$C_{10}H_{13}O_3N$ Calculé C 61,52 H 6,71 N 7,17%
(195,22) Trouvé C 61,38 H 6,67 N 6,91%.

trans-Anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6-*D*-ribo-tétrahydroxy-4,5,6,7-hepténo-2-nitrile (11).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : $R_f = 0,9$ (solvant 4).

F. = $76,5-77,5^0$.

$[\alpha]_D^{22} = -93,2^0$ ($c = 0,6$, EtOH).

UV. (EtOH) : 213 (6 700).

CGL. : $V_{RR}^{180} = 0,65$.

IR. : $4,46 \mu m$ ($\nu_{C \equiv N}$), $6,10 \mu m$ ($\nu_{C=C}$), $7,23$ et $7,27 \mu m$ (isopropylidène) ; $8,99$, $11,65$, $9,48$, $9,14$, $8,24$, $9,40$, $7,27$, $7,84$, $9,57$, $8,14 \mu m$.

RMN. ($CDCl_3$, 100 MHz) : $\tau = 3,36$, *dd*, 1p., $J_{2,3} = 16,5$ Hz, $J_{3,4} = 3,5$ Hz (H-C3) ; $\tau = 4,36$, *dd*, 1p., $J_{2,4} = 2,1$ Hz (H-C2) ; $\tau = 5,22$, *m*,

1p., $J_{5,6} = 5,4$ Hz (H-C6) ; $\tau = 5,30$ à $5,46$, m, 2p., $J_{4,5} \approx 2,5$ Hz (H-C4, H-C5) ; $\tau = 5,94$, dd, 1p., $J_{6,7a} = 1,3$ Hz, $J_{7a,7b} = 10,8$ Hz (H_a -C7) ; $\tau = 6,19$, dd, 1p., $J_{6,7b} = 4,0$ Hz (H_b -C7) ; $\tau = 8,49$ et $8,68$, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 43 (100), 59 (52), 55 (39), 180 (31) (M^+-Me), 120 (31), 95 (27), 82 (15), 56 (11), 58 (10), 92 (9).

$C_{10}H_{13}O_3N$ Calculé C 61,52 H 6,71 N 7,17%
(195,22) Trouvé C 61,37 H 6,67 N 6,91%.

cis (ou trans)-Anhydro-4,7-O-isopropylidène-5,6-D-érythro-tétrahydroxy-4,5,6,7-hepténo-3-nitrile (12).

Une solution de 320 mg (1,64 mmole) d'un mélange d'alcènes cyanés *cis* (10) et *trans* (11) et de 50 mg (0,45 mmole) de *t*-BuOK dans 5 ml de DMSO est maintenue 30 heures à 80° . Après addition de 5 ml d'eau, on extrait par AcOEt (5 x 15 ml). Les extraits organiques lavés (3 x 40 ml), séchés ($MgSO_4$), évaporés, sont soumis à une CCM. (solvant 4) qui fournit 205 mg (64%) de (12).

CCM. : $R_f = 0,8$ (solvant 4).

Sirop.

$[\alpha]_D^{21} = -212,8^{\circ}$ ($c = 0,4$, EtOH).

UV. (EtOH) : 212 (3 000).

CGL. : $V_{RR}^{180} = 0,68$.

IR. : $4,45 \mu m$ ($\nu_{C\equiv N}$), $5,89 \mu m$ ($\nu_{C=C}$), $7,27$ et $7,30 \mu m$ (isopropylidène) ;

8,69, 9,09, 9,37, 8,18, 8,25, 9,95, 7,27, 7,30, 7,89, 5,89 μm .

RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) : $\tau = 5,07$, *d* élargi, 1p., $J_{5,6} = 5,6$ Hz (H-C5) ;
 $\tau = 5,25$, *m*, 1p., $J_{6,7a} = 1,5$ Hz, $J_{6,7b} = 4,3$ Hz (H-C6) ; $\tau = 5,45$,
dt, 1p., $J_{2,3} = 7,0$ Hz, $J_{3,5} \approx 0,8$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,76$, *dd*, 1p.,
 $J_{7a,7b} = 10,8$ Hz ($\text{H}_a\text{-C7}$) ; $\tau = 5,94$, *dd*, 1p. ($\text{H}_b\text{-C7}$) ; $\tau = 6,94$,
m, 2p., $J_{2a,2b} = 18,0$ Hz, $J_{2,5} \approx 0,5$ Hz ($\text{H}_a\text{-C2}$, $\text{H}_b\text{-C2}$) ; $\tau = 8,58$
 et 8,68, 2*s*, 2 x 3 p. (isopropylidène).

SM. : 43 (100), 180 (83) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 111 (65), 195 (30) (M^+), 59 (13), 181
 (9), 55 (8), 120 (7), 79 (6), 137 (6).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$	Calculé	C 61,52	H 6,71	N 7,17%
(195,22)	Trouvé	C 61,72	H 6,84	N 7,10%.

Préparation du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane [247].

0,310 g (7,76 mmoles) de NaH à 60% sont agitées dans 5 ml de pentane sec pendant 10 minutes sous azote. Après décantation, le pentane est versé sur MeOH. L'opération est répétée encore deux fois. 4 ml de DMSO sont ajoutés au NaH lavé et le mélange est chauffé sous azote à 75-80° pendant 45 minutes. La solution de dimsylate de Na ainsi formée est refroidie à +10°. On y ajoute une solution de 2,90 g (8,05 mmoles) de chlorure de méthylthiométhyltri-phénylphosphonium [246] dans 8 ml de DMSO, cela sous refroidissement à la glace. La suspension d'ylide est laissée à température ordinaire pendant 10 minutes avant utilisation.

Action du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane sur (4).

Une suspension de 6,08 mmoles de méthylthiométhylènetriphénylphosphorane dans 9 ml de DMSO est versée goutte à goutte, sous courant d'azote, dans une solution de 1 g (5,79 mmoles) de l'aldéhyde (4) dans 5 ml d'éther que l'on maintient à -10° . On laisse évoluer à 20° pendant 2h 30 avant d'ajouter 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est extrait à l'éther (4 x 20 ml). La phase organique est séchée (MgSO_4) et concentrée sous vide (18 Torr). Le résidu est repris par 3 ml d'éther diisopropylique et la solution abandonnée à $+4^{\circ}$ pendant 1 jour pour livrer des cristaux d'oxyde de triphénylphosphine qui sont filtrés. Le filtrat, après évaporation du solvant, fournit par distillation ($140^{\circ}/10^{-3}$ Torr) 666 mg (53%) d'un mélange d'alcènes méthylthiométhyléniques *cis* (13) et *trans* (14) dans un rapport 55/45 (RMN.). Ils sont séparés par CCM. préparative (solvant 1).

cis-Anhydro-3,6-O-isopropylidène-4,5-méthylthio-1- D-ribo-hexène-1-tétrol-

3,4,5,6 (13).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : $R_f = 0,4$ (solvant 1).

Sirop.

$[\alpha]_D^{17} = -22,4^{\circ}$ ($c = 0,8$, CHCl_3).

UV. (EtOH) : 233 (3 400), 244 (4 200).

IR. : $6,22 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), $7,24$ et $7,29 \mu\text{m}$ (isopropylidène) ; $9,22$, $9,51$, $9,07$, $8,25$, $8,60$, $8,14$, $7,24$, $11,65$, $7,29$, $7,88 \mu\text{m}$

RMN. (CDCl_3 , 60 MHz) : $\tau = 3,84$, *dd*, 1p., $J_{1,2} = 9,5$ Hz, $J_{1,3} = 1,6$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,55$, *dd*, 1p., $J_{2,3} = 6,6$ Hz (H-C2) ; τ 5,04 à 5,57, *m*, 3p. (H-C3, H-C4, H-C5) ; τ 5,70 à 6,38, *m*, 2p. (H_a -C6, H_b -C6) ; $\tau = 7,71$, *s*, 3p. (SMe) ; $\tau = 8,46$ et 8,66, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 87 (100), 102 (72), 169 (48) (M^+ -SMe), 43 (44), 141 (26), 216 (18) (M^+), 59 (17), 45 (17), 81 (11), 55 (10), 201 (8) (M^+ -Me).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ Calculé C 55,53 H 7,46 S 14,80%
(216,30) Trouvé C 55,53 H 7,45 S 14,40%.

trans-Anhydro-3,6-O-isopropylidène-4,5-méthylthio-1-D-ribo-hexène-1-tétrol-3,4,5,6 (14).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : $R_f = 0,5$ (solvant 1).

Sirop.

$[\alpha]_D^{17} = -94,2^0$ ($c = 1,1$, CHCl_3).

UV. (EtOH) : 228 (6 450), 239 (5 900).

IR. : 6,20 μm ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 7,24 et 7,29 μm (isopropylidène) ; 9,10, 9,50, 9,27, 8,24, 8,11, 7,24, 7,29, 8,60, 11,62, 7,85 μm .

RMN. (CDCl_3 , 60 MHz) : $\tau = 3,64$, *dd*, 1p., $J_{1,2} = 15,0$ Hz, $J_{1,3} \approx 1$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,75$, *dd*, 1p., $J_{2,3} = 5,0$ Hz (H-C2) ; τ 5,10 à 5,60,

m , 3p. (H-C3, H-C4, H-C5) ; τ 5,80 à 6,30, m , 2p. (H_a -C6, H_b -C6) ; τ = 7,78, s , 3p. (SMe) ; τ = 8,49 et 8,68, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 87 (100), 44 (68), 102 (50), 43 (45), 169 (39) (M^+ -SMe), 59 (18), 45 (16), 216 (14) (M^+), 141 (13), 55 (12) ... 201 (3) (M^+ -Me).

$C_{10}H_{16}O_3S$	Calculé	C 55,53	H 7,46	S 14,80%
(216,30)	Trouvé	C 55,69	H 7,60	S 14,65%.

CHAPITRE II

p-Nitrophénylhydrazone du bromure d'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4
D-ribonoyle (17).

En 3 minutes, 0,69 ml (10,4 mmoles) de brome sont ajoutés à une suspension de 3,2 g (10,4 mmoles) de la *p*-nitrophénylhydrazone (7) dans 80 ml d'AcOH 70% (v/v) maintenu à 0°. Après 10 minutes d'agitation, un lent courant d'azote permet de dégazer la solution devenue limpide qui sera extraite par du CH₂Cl₂ (3 x 60 ml). La phase organique lavée (6 x 150 ml d'eau), séchée (MgSO₄) et évaporée à sec abandonne 3,9 g (97%) du bromure d'hydrazonoyle (17) pratiquement pur (CCM.) mais instable ; il sera en principe utilisé extemporanément. L'échantillon analytique est obtenu par CCM. préparative.

CCM. : R_f = 0,3 (solvant 1).

Sirop rouge.

$[\alpha]_D^{24} = -57,9^\circ$ (*c* = 1,7, EtOH).

UV. (EtOH) : 360 (16 030), 239 (4 250), 205 (8 200) ;

(CH₂Cl₂) : 352 (16 600), 238 (5 150).

IR. : 3,05 μm ($\nu_{\text{N-H}}$), 6,25, 6,61 et 6,65 μm ($\nu_{\text{C=N}}$, aryle, NO_2),
7,25 et 7,30 μm (isopropylidène), 7,55 μm (NO_2) ; 9,10,
9,53, 11,81, 7,55, 7,90, 6,65, 6,25, 6,61, 8,63, 13,25 μm .

RMN. (CD_2Cl_2 , 90 MHz) : δ +35 $^\circ$: τ = 1,72, s, 1p. (NH) ; 2 m
centrés sur τ = 1,92 et 2,92, système AA'XX', 4p. (p-nitro-
phényle) ; τ = 4,82, dd, 1p., $J_{2,3}$ = 0,8 Hz, $J_{3,4}$ = 6,0 Hz
(H-C3) ; τ = 5,10, m, 1p., $J_{4,5a}$ $\approx$ 1 Hz, $J_{4,5b}$ = 3,3 Hz
(H-C4) ; τ = 5,18, s él., 1p., H-C2) ; τ = 5,90, dd, 1p.,
 $J_{5a,5b}$ = 10,6 Hz (H_a -C5) ; τ = 6,10, dd, 1p. (H_b -C5) ; τ =
8,48 et 8,62, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

δ -20 $^\circ$: τ = 1,53, s, 1p. (NH) ; 2 m centrés
sur τ = 1,85 et 2,85, système AA'XX', 4p. (p-nitrophényle) ;
 τ = 4,74, d, 1p., $J_{3,4}$ = 6,0 Hz (H-C3) ; τ = 5,04, dd, 1p.,
 $J_{4,5b}$ = 3,2 Hz (H-C4) ; τ = 5,13, s, 1p. (H-C2) ; τ = 5,85, d,
1p., $J_{5a,5b}$ = 10,6 Hz (H_a -C5) ; τ = 6,00, dd, 1p. (H_b -C5) ;
 τ = 8,45 et 8,59, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 273 (100), 271 (50), 272 (12), 274 (11), 385 (10) (M^+ avec ^{79}Br),
249 (10), 387 (8) (M^+ avec ^{81}Br), 306 (8) ($\text{M}^+ - \text{Br}$), 370 (8) ($\text{M}^+ - \text{Me}$
avec ^{79}Br), 50 (7).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_5$ Calculé C 43,54 H 4,18 N 10,88 Br 20,69%
(386,21) Trouvé C 43,70 H 4,26 N 11,00 Br 20,62%.

Anhydro-2,5-bromo-1-désoxy-0-isopropylidène-3,4-p-nitrophénylazo-1-D-

ribose 1-(R) (15) et 1-(S) (16).

A une suspension de 100 mg (0,326 mmole) de p-nitrophénylhydrazone (7)

dans 5 ml d'AcOH 70% maintenu à 0°, on ajoute en 30 secondes 0,215 ml (0,326 mmole) d'une solution de brome à 10% dans l'AcOH 70%. Après 2 minutes sous agitation la solution est dégazée pendant 30 secondes par un courant d'azote. On ajoute 5 ml d'eau et 10 g de glace avant d'extraire avec 10 ml de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée (4 x 30 ml d'eau à 0°), séchée (MgSO₄) et immédiatement filtrée. L'évaporation (10⁰/10 puis 10⁻² Torr) fournit 101 mg (80%) d'un mélange 28/72 de dérivés *gem*-bromoazo (R) (15) et (S) (16) contaminé par des traces de bromure d'hydrazonoyle (17).

CCM. : R_f = 0,5 (solvant 1).

Sirop.

UV. (CH₂Cl₂) : 287 nm ;

(AcOH 70%) : 286 nm.

RMN. (CD₂Cl₂, 90 MHz, -20°) : isomère (R) (15) : 2 *m* centrés à τ = 1,66 et 2,07, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophénylazo) ; τ = 3,94, *d*, 1p., $J_{1,2}$ = 7,0 Hz (H-C1) ; τ = 4,87, *dd*, 1p., $J_{2,3} \approx 1$ Hz, $J_{3,4}$ = 6,0 Hz (H-C3) ; τ : 5,02-5,24, *m*, 2p. (H-C2 avec τ = 5,08 déterminé par double résonance) (H-C4) ; τ = 5,94, *d*, 1p., $J_{5a,5b}$ = 10,6 Hz (H_a-C5) ; τ = 6,14, *dd*, 1p., $J_{4,5b}$ = 3,8 Hz (H_b-C5) ; τ = 8,47 et 8,63, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

isomère (S) (16) : 2 *m* centrés sur τ = 1,65 et 2,07, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophénylazo) ; τ = 3,68, *d*, 1p., $J_{1,2}$ = 3,7 Hz (H-C1) ; τ = 4,87, *dd*, 1p., $J_{2,3}$ = 1,2 Hz, $J_{3,4}$ = 6,0 Hz (H-C3) ; τ = 5,12, *dd*, 1p. (H-C2) ; τ = 5,19, *dd*, 1p., $J_{4,5b}$ = 3,8 Hz (H-C4) ; τ = 5,90, *d*, 1p., $J_{5a,5b}$ = 10,6 Hz, (H_a-C5) ; τ = 6,14, *dd*, 1p. (H_b-C5) ; τ = 8,47 et 8,63, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

Prototropie des dérivés *gem*-bromoazo (R) (15) et (S) (16).

Des bromations similaires ont été effectuées à diverses températures (0, -10, -12, -16⁰), avec des temps de réaction variant de 3 à 30 minutes.

La prototropie des dérivés bromoazo obtenus dans ces différentes conditions opératoires a été étudiée en UV. à longueur d'onde variable (point isobestiques à 315 et 254 nm dans CH₂Cl₂) et à longueur d'onde constante (287 nm). Les précautions prises et le résultat des calculs cinétiques en milieu CH₂Cl₂, AcOH 70% et EtOH figurent sous II.3.4.-.

Les spectres de RMN. enregistrés entre -20 et +20⁰ n'indiquent pas de modification du rapport (R)/(S). L'évolution des dérivés azo a été suivie en milieu CD₂Cl₂ et AcOH-d₄ 70% entre 0 et +35⁰. Les résultats cinétiques sont répertoriés sous II.3.5.-. Dans le cas d'une étude en solution AcOH-d₄ 70%, la bromation s'effectue directement dans 0,5 ml de solvant deutérié.

L'étude en UV. et en RMN. montre que la prototropie des dérivés azo en bromure d'hydrazonoyl est quantitative.

Anhydro-2,5-dibromo-1,1-O-isopropylidène-3,4-*p*-nitrophénylazo-1-*D*-ribo-pentane-tétrol-2,3,4,5 (18).

Une solution de 700 mg (2,38 mmoles) de *p*-nitrophénylhydrazone (7) dans 100 ml d'AcOH 80% additionné de 5 ml de CH₂Cl₂ est portée à 40⁰. On lui ajoute 0,37 g (2,655 mmoles), d'acétate de sodium puis, à 35⁰, 0,246 ml (4,76 mmoles) de Br₂. Après 10 min. à 20⁰, le milieu est refroidi à 0⁰ pour l'adjonction lente

de 175 ml de NaOH 25%. A 0° on extrait au CH_2Cl_2 (3 x 80 ml), on lave au NaHCO_3 saturé jusqu'à neutralité (2 x 80 ml) et à l'eau (1 x 80 ml). La phase organique est séchée (MgSO_4), filtrée et concentrée. Par chromatographie sur colonne sèche (*n*-hexane-AcOEt 2/1) on isole 620 mg (56%) de dérivé dibromoazo (18) de pureté analytique.

CCM. : $R_f = 0,75$ (solvant 2).

F. = 115,8-117,7°.

$[\alpha]_D^{20} = -2,9^0$ ($c = 1,1$, EtOH).

UV. (EtOH) : 288 (17 100).

IR. : 6,19, 6,26, 6,54 et 6,76 μm (aryle, $\nu_{\text{N}=\text{N}}$, NO_2), 7,22 et 7,26 μm (isopropylidène), 7,43 μm (NO_2) ; 7,43, 6,54, 9,08, 11,60, 9,40 8,25, 7,26, 8,60, 7,22, 8,08 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : 2 *m* centrés sur $\tau = 1,66$ et 2,05, système AA'BB' 4p. (*p*-nitrophénylazo) ; $\tau = 4,71$, *dd*, 1p., $J_{2,3} = 2,1$ Hz, $J_{3,4} = 6,0$ Hz (H-C3) ; $\tau = 4,98$, *d*, 1p. (H-C2) ; $\tau = 5,08$, *ddd*, $J_{4,5a} = 3,8$ Hz, $J_{4,5b} = 1,8$ Hz (H-C4) ; $\tau = 5,72$, *dd*, 1p., $J_{5a,5b} = 10,5$ Hz (H_a -C5) ; $\tau = 5,88$, *dd*, 1p. (H_b -C5) ; $\tau = 8,43$ et 8,58, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 150 (100), 122 (48), 151 (7), 143 (7), 92 (3), 43 (3), 85 (3), 371 (3) ($\text{M}^+ - \text{Me} - \text{Br}$), 369 (3) ($\text{M}^+ - \text{Me} - \text{Br}$), 59 (3) ... 386 (2) ($\text{M}^+ - \text{Br}$), 384 (2) ($\text{M}^+ - \text{Br}$), 452 (0,6) ($\text{M}^+ - \text{Me}$ avec ^{81}Br), 450 (1) ($\text{M}^+ - \text{Me}$ avec ^{79}Br ^{81}Br), 448 (0,6) ($\text{M}^+ - \text{Me}$ avec ^{79}Br), 467 (0,15) (M^+ avec ^{81}Br), 465 (0,2) (M^+ avec ^{79}Br ^{81}Br), 463 (0,15) (M^+ avec ^{79}Br).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_5$ Calculé C 36,15 H 3,25 Br 34,36 N 9,03%
(465,11) Trouvé C 36,16 H 3,32 Br 34,40 N 8,98%.

Oxime *anti* du chlorure d'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-D-ribonoyl

(24).

Une solution de 430 mg (2,30 mmole) d'un mélange d'oxime *syn* (8) + *anti* (9) dans 40 ml de CH_2Cl_2 est refroidie à -20° . On y fait barboter du chlore séché sur H_2SO_4 . Après 5 minutes la solution vire au bleu (monomères chloronitroso), puis au vert après 10 minutes. L'excès de chlore est chassé par un courant d'azote. La solution est évaporée, abandonnant 446 mg (88%) d'un solide blanc de pureté analytique (24).

CCM. : $R_f = 0,45$ (solvant 1).

F. = $84,2-89,2^\circ$.

$[\alpha]_D^{24} = -41,3^\circ$ ($c = 0,6$, EtOH).

IR. : $3,03 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{O-H}}$), $6,13 \mu\text{m}$ ($\nu_{\text{C=N}}$), $7,22$ et $7,26 \mu\text{m}$ (isopropylidène) ; $8,31$, $9,20$, $9,48$, $7,26$, $8,62$, $7,86$, $8,15$, $10,16$, $10,02$, $7,22 \mu\text{m}$.

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : $\tau = 1,01$, s él., 1p. (OH) ; $\tau = 4,94$, dd, 1p., $J_{2,3} = 1,0 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 6,0 \text{ Hz}$ (H-C3) ; $\tau = 5,15$, m, 1p., $J_{4,5a} = 1,1 \text{ Hz}$, $J_{4,5b} = 3,4 \text{ Hz}$ (H-C4) ; $\tau = 5,24$, d, 1p. (H-C2) ; $\tau = 5,91$, dd, 1p., $J_{5a,5b} = 11,0 \text{ Hz}$ ($\text{H}_a\text{-C5}$) ; $\tau = 6,08$, dd, 1p. ($\text{H}_b\text{-C5}$) ; $\tau = 8,48$ et $8,64$, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 43 (100), 59 (81), 206 (58) ($\text{M}^+ \text{-Me}$ avec ^{35}Cl), 170 (51), 127 (29), 97 (23), 208 (20) ($\text{M}^+ \text{-Me}$ avec ^{37}Cl), 110 (19), 80 (18), 146 (16) ... 221 (1,5) (M^+ avec ^{35}Cl), 223 (0,5) (M^+ avec ^{37}Cl).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ Calculé C 43,35 H 5,46 Cl 15,99 N 6,32%
(221,64) Trouvé C 43,60 H 5,44 Cl 15,83 N 6,10%.

Anhydro-2,5-chloro-1-désoxy-1-O-isopropylidène-3,4-nitroso-1-D-ribose

1-(R) (19), 1-(S) (20) et leurs dimères (RR) (21), (SS) (22) et (RS) (23).

Une solution de 55 mg (0,294 mmole) d'un mélange d'oxime *syn* (8) + *anti* (9) dans 0,5 ml de CDCl_3 est placée dans un bain à -40° et soumise à un courant de chlore séché sur H_2SO_4 . Après 6 minutes, 1 minute après l'apparition de la coloration bleue, la solution est rapidement dégazée, prélevée et enfin additionnée d'une goutte de TMS. Le spectre de RMN. est immédiatement enregistré à -20° (sonde préalablement ajustée à cette température) : on y décèle les trois dimères (21), (22) et (23) en proportions différentes et accompagnés de 0 à 20% de chlorure d'oxime (24). L'augmentation puis l'abaissement de la température fait apparaître puis disparaître les deux monomères (19) et (20). A $+30^\circ$ l'évolution en chlorure d'oxime (24) dure quelque 20 minutes ; elle est quantitative.

Dimères :

UV. (CHCl_3) : 317 nm.

IR. (KBr) : en mélange avec chlorure d'oxime : 7,22 et 7,26 μm (isopropylidène), 8,15 μm (*gem*-chloronitroso *trans*).

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz, -20°) : isomère (SS) (22) : $\tau = 3,34$, *d*, 1p., $J_{1,2} = 9,0$ Hz (H-C1) ; $\tau = 5,03$ à $5,13$, *m*, 2p. (H-C3) (H-C4) ; $\tau = 5,37$, *d*, 1p. (H-C2) ; $\tau = 5,84$, *d*, 1p., $J_{5a,5b} = 10,6$ Hz (H_a -C5) ; $\tau = 6,07$, *dd*, 1p., $J_{4,5b} = 3,5$ Hz (H_b -C5) ; $\tau = 8,46$ et $8,63$, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

isomère (RR) (21) : $\tau = 3,36$, *d*, 1p., $J_{1,2} = 9,0$ Hz (H-C1) ; $\tau = 5,33$, *d*, 1p. (H-C2).

isomère (RS) (23) : $\tau = 3,27$, *d*, 1p., $J_{1,2} = 5,6$ Hz (H-C1) ; soit $\tau = 5,45$, *dd*, 1p., $J_{2,3} = 1,7$ Hz (H-C2), soit $\tau = 5,44$ et $5,46$, 2*d*, 1p. (H-C2 (a)) (H-C2 (b)).

Monomères :

IR. ($\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$ dans cuve AgCl) : 6,31 et 6,35 μm (chloronitroso monomère).

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz, 30°) : isomère (R) (19) : $\tau = 4,03$, d , 1p., $J_{1,2} = 5,0$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,58$, dd , 1p. (H-C2).

isomère (S) (20) : $\tau = 3,52$, d , 1p., $J_{1,2} = 3,0$ Hz (H-C1) ; $\tau = 4,31$, dd , 1p. (H-C2).

CHAPITRE III

Action du bromure d'éthynylmagnésium sur le bromure d'hydrazonoyle (17).

On sature 200 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre par un lent courant d'acétylène sec (H_2SO_4) et privé d'acétone (piège à -80°). Toujours sous courant d'acétylène, on y ajoute goutte à goutte, en 40 minutes, 210 ml d'une solution dans le THF de bromure d'éthylmagnésium préparé à partir de 20 ml de bromure d'éthyle et 4,5 g (85 mmoles) de magnésium. Goutte à goutte, 1 heure après la fin de l'adjonction, lui sont ajoutés 30 ml d'une solution dans le THF de bromure d'hydrazonoyle (17) préparé avec 4,59 g (14,9 mmoles) d'hydrazone (7). Après 2h 30 à 20° le milieu réactionnel est concentré à 60 ml et dilué avec 60 ml d'éther. Après lavage (3 x 100 ml de NH_4Cl 10%, 3 x 50 ml d'eau), séchage (MgSO_4) la phase organique est passée à sec pour livrer 4,46 g (88% à partir de l'hydrazone (7)) d'un sirop jaune, constitué exclusivement par l'hydrazone acétylénique (25) ($R_f = 0,7$, éther, révélabile au KMnO_4) et par le pyrazole (26) ($R_f = 0,8$). Le rapport (25)/(26) est voisin de 4/1 (UV., RMN.).

p-Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6-*D*-ribo-
heptyn-1-one-3-tétrol-4,5,6,7 (25).

Obtenu depuis le mélange décrit ci-dessus par CCM. préparative (solvant 4).

CCM. : Rf = 0,7 (solvant 4).

F. = 136,0-138,0° (non recristallisé).

$[\alpha]_D^{23} = -55,8^{\circ}$ ($c = 0,4$, EtOH). UV. (EtOH) : 373 (18 800).

IR. : 3,05 μm ($\nu_{\text{N-H}}$ et $\nu_{\text{C}\equiv\text{CH}}$), 4,76 μm , ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), 6,23, 6,40, 6,54 et 6,62 μm ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$, aryle, NO_2), 7,24 et 7,29 μm , (isopropylidène), 7,54 μm (NO_2) ; 7,54, 6,23, 7,91, 8,98, 9,23, 6,62, 9,51, 6,54, 11,75, 8,60 μm .

RMN. (pyridine- d_5 , 60 MHz) : 2 *m* centrés sur $\tau = 1,72$ et 2,56, système AA'XX', 4p. (*p*-nitrophényle) ; $\tau = 4,61$, *dd*, 1p., $J_{4,5} \approx 1$ Hz, $J_{5,6} = 6,2$ Hz (H-C5) ; $\tau = 4,87$, *d*, 1p. (H-C4) ; $\tau = 5,04$, *s*, 1p. (H-C1) ; $\tau = 5,14$, *m*, $J_{6,7b} \approx 2$ Hz (H-C6) ; $\tau = 5,82$, *m*, 2p., $J_{7a,7b} = 9,0$ Hz (H₂-C7) ; $\tau = 8,37$ et 8,57, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ Calculé C 58,00 H 5,17 N 12,68%
(331,33) Trouvé C 58,14 H 5,31 N 12,61%.

(0-Isopropylidène-2',3'- α -*D*-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole
(26).

A.- Obtenu depuis le mélange décrit ci-dessus par CCM. préparative (solvant 4).

B.- 3,18 g (9,6 mmoles) du produit de l'éthynylation du bromure d'hydrazonoyl (17) comportant un mélange 80/20 d'hydrazone acétylénique

(25) et de pyrazole (26) sont cyclisés par agitation 20 heures à 20° dans 120 ml d'EtOH et 7 ml de NaOH 0,1 N. Après neutralisation par HCl N et évaporation de l'éthanol, le résidu est extrait par 3 x 100 ml de CHCl_3 . Les extraits chloroformiques lavés (2 x 150 ml), séchés (MgSO_4) abandonnent par évaporation du solvant 2,45 g (77%) de (26) qui sera recristallisé (éther-hexane).

CCM. : Rf = 0,8 (solvant 4).

F. = 92,0-92,5°.

$[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ ($c = 0,5$, EtOH).

UV. (EtOH) : 315 (15 100).

IR. : 6,21, 6,50 et 6,57 μm ($\nu_{\text{C=N}}$, aryle, pyrazole, NO_2), 7,22 et 7,27 μm (isopropylidène), 7,48 μm (NO_2) ; 7,48, 11,63, 9,59, 6,21, 9,16, 6,57, 8,95, 7,22, 7,27, 9,03 μm .

RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,72$ et 2,17, système AA'BB', 4p. (p-nitrophényle) ; $\tau = 2,03$, d, $J_{4,5} = 2,5$ Hz (H-C5) ; $\tau = 3,49$, d, 1p. (H-C4) ; $\tau = 4,73$, d, 1p., $J_{2',3'} = 6,4$ Hz (H-C2') ; $\tau = 4,82$, s, 1p. (H-C1') ; $\tau = 5,10$, dd, 1p., $J_{3',4'b} = 4,0$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,92$, d, 1p., $J_{4'a,4'b} = 11,0$ Hz (H_a -C4') ; $\tau = 6,17$, dd, 1p. (H_b -C4') ; $\tau = 8,43$ et 8,61, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 316 (100) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 217 (66), 331 (50) (M^+), 218 (46), 216 (27), 256 (26), 43 (21), 272 (19), 217 (19), 59 (15).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$	Calculé	C 58,00	H 5,17	N 12,68%
(331,33)	Trouvé	C 58,11	H 5,14	N 12,60%.

Action du phénylacétylène sur le bromure d'hydrazonoyle (17).

Une solution de bromure d'hydrazonoyle (17) (obtenu à partir de 800 mg (2,6 mmoles) d'hydrazone (7)) dans 5 ml de phénylacétylène est chauffée à 50°. On lui ajoute goutte à goutte 2 ml ($\approx$ 15 mmoles) d'Et₃N. Après 40 minutes, le milieu réactionnel est refroidi à 4° et le précipité de bromhydrate d'Et₃N⁺ (423 mg, $\approx$ 90%) essoré et lavé (éther). Filtrat et éther sont réunis, concentrés et séchés (30°, 10⁻² Torr). La CCM. préparative (solvant 1) fournit 745 mg (71%) d'un mélange de 2 produits (en CCM. tache allongée dont seule la partie inférieure se révèle au KMnO₄). L'hydrazone acétylénique (27) et le phényl-5-pyrazole (28) sont isolés à l'état pur par CCM. préparatives successives en prélevant uniquement les parties inférieure et supérieure de la bande.

(27) et (28) ainsi obtenus ont des propriétés identiques à celles des échantillons préparés par d'autres méthodes (*vide infra*). Leur rapport est d'environ 1/1 (UV., RMN.) et semble indépendant de la quantité de Et₃N utilisée (essais avec 5,5, 2,75 et 0,8 équivalents).

p-Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6-phényl-1-

D-ribo-heptyn-1-one-3-tétrol-4,5,6,7 (27).

- A.- Obtenu par réaction de *Grignard* depuis le mélange décrit ci-dessus, purifié par CCM. préparative (solvant 1) et recristallisation (éthanol).
- B.- Une solution de bromure d'éthylmagnésium (obtenu à partir de 0,48 g (19,8 mmoles) de Mg) dans 20 ml de THF anhydre est additionnée en 40 minutes de 2,2 ml (20 mmoles) de phénylacétylène. Après 2 heures, on y ajoute lentement 5 ml d'une solution dans le THF de bromure d'hydrazonoyle (17) préparé à partir de 400 mg (1,3 mmole) d'hydrazone (7).

Après 1 heure, on traite le milieu réactionnel par 50 ml d'une solution aqueuse glacée de NH_4Cl à 10% avant de l'extraire à l'éther (3 x 50 ml). La phase organique est lavée (3 x 100 ml), séchée (MgSO_4) pour livrer par évaporation du solvant l'hydrazone acétylénique (27) non contaminée par le pyrazole (28) (CCM., UV.). Une CCM. préparative fournit 329 mg (62%) de (27) pur qui est recristallisé (éthanol).

L'hydrazone (27), placée dans les conditions d'une cycloaddition ne se cyclise pas en pyrazole (28).

CCM. : $R_f = 0,5$ (solvant 1).

F. = 142,5-143,5°.

$[\alpha]_D^{20} = -150,0^0$ ($c = 0,5$, CHCl_3).

UV. (EtOH) : 397 (21 600), 275 (1 750), 235 (9 050), 208 (9 000).

IR. : 3,00 μm ($\nu_{\text{N-H}}$ et $\nu_{\text{C-H}}$), 4,55 μm , ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), 6,21, 6,43, 6,55, 6,61 et 6,65 μm ($\nu_{\text{C=N}}$, aryle, NO_2), 7,21 et 7,25 μm (isopropylidène), 7,46 μm (NO_2) ; 7,46, 7,86, 6,21, 8,95, 9,21, 6,61, 6,55, 8,50, 7,63, 13,10 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : $\tau = 1,20$, s, 1p. (NH) ; 2m centrés sur $\tau = 1,80$ et 2,86, système AA'XX', 4p. (p-nitrophényle) ; m centré sur $\tau = 2,49$, 5p. (phényle) ; $\tau = 4,76$, dd, 1p., $J_{4,5} = 1$ Hz, $J_{5,6} = 6,1$ Hz (H-C5) ; $\tau = 5,01$, m, 1p., $J_{6,7a} = 1,5$ Hz, $J_{6,7b} = 3,0$ Hz (H-C6) ; $\tau = 5,82$, dd, 1p., $J_{7a,7b} = 10,7$ Hz (H_a -C7) ; $\tau = 5,97$, dd, 1p. (H_b -C7) ; $\tau = 8,42$ et 8,58, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 294 (100), 348 (91), 293 (78), 407 (76) (M^+), 392 (58) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 332 (32), 349 (24), 292 (22), 408 (21), 320 (20).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$	Calculé	C 64,87	H 5,20	N 10,31%
(407,43)	Trouvé	C 64,65	H 5,13	N 10,44%

(0-Isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-phényl-5-pyrazole (28).

A.- Obtenu par réaction de *Grignard* depuis le mélange décrit ci-dessus, purifié par CCM. préparative (solvant 1) et recristallisation (éthanol ou éther hexane).

B.- 410 mg (1 mmole) du mélange hydrazone acétylénique (27) et phénylpyrazole (28) sont maintenus 72 heures à 20° dans 30 ml d'EtOH et 0,5 ml de NaOH 0,1 N. Après neutralisation (HCl) et élimination de l'alcool, le produit est extrait au CHCl₃ (3 x 70 ml), lavé (3 x 100 ml) et séché (MgSO₄). La solution chloroformique est concentrée pour fournir 370 mg (90%) de (28) pur.

CCM. : Rf = 0,55 (solvant 1).

F. = 116,5-117,0°.

$[\alpha]_D^{20} = -50,9^{\circ}$ (c = 0,5, CHCl₃).

UV. (CHCl₃) : 314 (11 400), 244 (10 100).

IR. : 6,25, 6,46, 6,60 et 6,65 μm (pyrazole, aryle, NO₂), 7,24 et 7,28 μm (isopropylidène), 7,49 μm (NO₂) ; 7,49, 6,60, 7,45, 11,76, 6,65, 9,56, 9,20, 6,25, 9,09, 12,96 μm.

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : 2m centrés sur τ = 1,82 et 2,52, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophényle) ; m centré sur τ = 2,71, 5p. (phényle) ; τ = 3,44, s, 1p. (H-C4) ; τ = 4,67, d, 1p., J_{2',3'} = 6,1 Hz (H-C2') ; τ = 4,75, s, 1p. (H-C1') ; τ = 5,04, dd, 1p., J_{3',4'b} = 3,6 Hz (H-C3') ; τ = 5,87, d, 1p., J_{4'a,4'b} = 10,3 Hz (H_a-C4') ; τ = 6,05, dd, 1p. (H_b-C4') ; τ = 8,42 et 8,60, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 294 (100), 348 (89,6) (M⁺-59), 293 (75), 407 (58,3) (M⁺), 392 (58,3),

(M⁺-Me), 71 (37,5), 97 (35,4), 69 (29,2), 83 (29,2), 111 (29,2).

C₂₂H₁₆N₃O₅ Calculé C 64,87 H 5,20 N 10,31%

(407,43) Trouvé C 64,90 H 5,10 N 10,38%.

(0-Isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-p-nitrophényl-1-phényl-5-pyrazole-D-4 (29).

Le phényl-1-acétylène-D-2 est préparé en agitant pendant 24 heures 0,5 ml de phénylacétylène dans 4 ml de D₂O en présence d'1 ml de NaOD 40% et de 3 ml de THF. Après extraction à l'éther et lavage (2 x 4 ml D₂O), la phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée, livrant du phényl-1-acétylène-D-2 dont le taux d'incorporation en deutérium est supérieur à 95% (RMN.). A 350 mg (3,4 mmoles) de phényl-1-acétylène-D-2 ainsi obtenu, on ajoute 200 mg (0,52 mmole) de bromure d'hydrazonoyle (17), 0,4 ml (4,25 mmoles) de *t*-butanol, enfin 0,07 ml (0,49 mmole) d'Et₃N. Une CCM. préparative permet d'isoler 150 mg (71,5%) d'un mélange ≈1/1 (UV.) de l'hydrazone acétylénique (27) et du phényl-pyrazole-D-4 (29). Les spectres de RMN. indiquent que (29) ne porte aucun proton en C-4 alors que pour l'hydrazone (27) le rapport NH/ND reflète approximativement le rapport proton/deutéron dans le milieu. Le mélange (27) + (29) est traité par 1 ml de NaOD 0,1 N dans D₂O ce qui entraîne la cyclisation de (27) en pyrazole-D-4 (29). Après extraction (2 x 20 ml éther), lavage (3 x 30 ml H₂O), séchage (MgSO₄), (29) est isolé par évaporation des solvants. Le SM. indique que le taux d'incorporation de deutérium en C-4 est supérieur à 95%.

CCM. : R_f = 0,55 (solvant 1).

IR. : 4,34 μm (ν_{C-D}), 6,25, 6,46, 6,60 et 6,65 μm (pyrazole, aryle, NO₂), 7,25 et 7,29 μm (isopropylidène), 7,47 μm (NO₂) ; 7,47, 9,09, 9,25, 9,56, 11,67, 6,25, 6,65, 6,60, 7,29, 7,93 μm.

RMN. (CDCl_3 , 60 MHz) : analogue au pyrazole (28) à l'exception du signal H-C4 qui est totalement absent.

SM. : 349 (100) ($\text{M}^+ - 59$), 295 (98), 408 (88,2) (M^+), 294 (80,4), 393 (52) ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 350 (27,5), 293 (24,5), 409 (23,5), 333 (23,5), 296 (19,6), 321 (19,6).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$
(408,44)

Cinétique en UV. de la cyclisation en milieu basique de l'hydrazone acétylénique (25) en pyrazole (26).

Cette cyclisation est étudiée à 37° en cuve thermostatée. A 3 ml d'une solution éthanolique $0,5 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ de l'hydrazone acétylénique (25) on ajoute 50 μl d'une solution aqueuse de NaOH 0,1 N. La solution devient violette, ce qui correspond à l'apparition d'une nouvelle bande à 512 nm et à la disparition de la bande à 373 nm. Au cours du temps apparaît une nouvelle bande à 315 nm appartenant au pyrazole (26) alors que disparaît la bande à 512 nm. Le temps zéro admis correspond au début de l'agitation de la cuve sitôt l'adjonction de soude effectuée. Le spectre est enregistré entre 600 et 265 nm. Les temps sont mesurés au moment du passage à 512 et 315 nm.

Cinétique en UV. de la cyclisation en milieu basique de l'hydrazone acétylénique (27) en phényl-5-pyrazole (28).

La technique décrite ci-dessus est utilisée pour la cyclisation en milieu éthanolique de l'hydrazone (27) $0,5 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ en (28) par adjonction de 100 μl

de NaOH 2 N. Les mesures sont effectuées à 535 nm au niveau de la base conjuguée et les résultats figurent dans le tableau 36, p.206. Pour étudier l'influence du pH sur cette cyclisation, 0,1 ml d'une solution éthanolique à $1,5 \cdot 10^{-6}$ M d'hydrazone (27) ont été ajoutés dans la cuve du spectrophotomètre à 2,9 ml de tampon glycine/NaOH [351] ajustés à divers pH. Les observations sont faites à 389 nm (disparition de (27)). Les résultats figurent dans le tableau 37, p.208.

β -D-Erythrofurannosyl-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (30).

1 g (3 mmoles) de pyrazole (28) est mis en suspension dans 50 ml d'un mélange de 18 ml d'HCl N et 100 ml d'EtOH. Après 3 jours à 45° le milieu est neutralisé par adjonction d'une quantité stoechiométrique de réactif de Fétizon [353], c'est-à-dire 4,35 g (7,63 mmoles) d'Ag₂CO₃ sur célite. Une fois la préparation filtrée sur célite et rincée (8 x 10 ml EtOH), l'évaporation du filtrat fournit 0,74 g (84%) du pyrazole débloqué (30) qui est recristallisé dans l'isopropanol.

CCM. : R_f = 0,5 (solvant 5).

F. : 139,0-140,0°.

$[\alpha]_D^{22} = -30,7^{\circ}$ (c = 0,5, EtOH).

UV. (EtOH) : 317 (16 700), 224 (5 600), 206 (6 550).

IR.: 2,95 μ m (ν_{O-H}), 6,23, 6,40, 6,51 et 6,60 μ m (pyrazole, aryle, NO₂), 7,45 μ m (NO₂) ; 7,45, 6,23, 9,59, 6,51, 2,95, 11,67, 11,73, 6,60, 7,63, 8,98 μ m.

RMN. (acétone-d₆, 100 MHz) : $\tau = 1,52$, d, 1p., $J_{4,5} = 2,5$ Hz (H-C5) ; 2m centrés sur $\tau = 1,62$ et 1,88, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophényle) ;

$\tau = 3,36$, *d*, 1p. (H-C4) ; $\tau = 5,16$, *d*, 1p., $J_{1',2'} = 5,5$ Hz (H-C1') ;
 $\tau = 5,52-5,90$, *m*, 3p. (H-C2') (H-C3') (H_a-C4') ; $\tau = 6,16$, *dd*, 1p.
 (H_b-C4') ; $\tau = 7,11$, *s*, 2p. (OH).

SM. : 218 (100), 232 (32), 291 (21) (M⁺), 219 (17), 172 (16), 202 (7),
 144 (5), 233 (5), 231 (5), 292 (3).

C₁₃H₁₃N₃O₅ Calculé C 53,61 H 4,50 N 14,43%
 (291,27) Trouvé C 53,48 H 4,63 N 14,40%.

β -D-Erythrofurannosyl-3-*p*- nitrophényl-1-phényl-5-pyrazole (31).

160 mg (0,55 mmole) de phényl-pyrazole (28) sont traités par 15 ml d'une solution hydro-alcoolique de HCl comme décrit pour (30). On obtient 136 mg (94%) de (31) qui est purifié par CCM. préparative.

CCM. : R_f = 0,55 (solvant 5).

Solide vitreux sans F. nette.

$[\alpha]_D^{19} = -41,0^0$ (*c* = 0,5, CHCl₃).

UV. (CHCl₃) : 314 (10 300), 246 (8 650).

IR. : 2,95 μ m, (ν_{O-H}), 6,22, 6,26, 6,42, 6,58, 6,64 et 6,90 μ m (pyrazole, aryle, NO₂), 7,46, 6,58, 6,26, 11,70, 6,64, 13,04, 9,49, 7,30, 14,31, 9,01 μ m.

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : 2*m* centrés sur $\tau = 1,87$ et 2,56, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophényle) ; *m* centré sur $\tau = 2,72$, 5p. (phényle) ; $\tau = 3,44$, *s*, 1p. (H-C4) ; $\tau = 5,10$, *d*, 1p., $J_{1',2'} = 5,5$ Hz (H-C1') ; $\tau = 5,50-5,82$, *m*, 3p. (H-C2') (H-C3') (H_a-C4') ; $\tau = 6,08$, *dd*, 1p. (H_b-C4') ; $\tau = 6,60$, *s* él., 2p. (OH).

SM. : 294 (100), 308 (64), 248 (32), 295 (22), 220 (17), 367 (13) (M⁺),

278 (12), 219 (12), 218 (12), 309 (12).

$C_{19}H_{17}N_3O_5$ Calculé C 62,11 H 4,67 N 11,44%

(367,36) Trouvé C 61,99 H 4,84 N 11,26%.

Tests bactériologiques avec (30) et (31).

Milieu A pour 1 litre [354a] :

KH_2PO_4	: 1,0 g	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	: 0,11 g
Na_2HPO_4	: 2,0 g	Hydrolysate caséine	: 0,8 g
NH_4Cl	: 1,0 g	Acide nicotinique	: 0,04 g
Thiamine	: 0,5 g	Sol. glucose 40%	: 1 ml
Cystéine	: 0,004 g	Sol. 4% extrait levure "Difco"	: 2,5 ml

Milieu B pour 1 litre [354b] :

NH_4Cl	: 5,0 g	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	: 0,1 g
NH_4NO_3	: 1,0 g	K_2HPO_4	: 3,0 g
Na_2SO_4	: 2,0 g	KH_2PO_4	: 1,0 g
$CaCl_2$	: traces	glucose	: 5,0 g

Essais en milieu solide :

Ces essais ont été réalisés en boîtes de *Pétri* selon la Ph.H.VI avec du milieu A agarisé et *Staphylococcus aureus* Oxford (4 heures de diffusion et 3 jours d'incubation à 37°). Les résultats ont été négatifs avec des concentrations de 25, 50 et 100 γ /ml de pyrazole (30) et de phénylpyrazole (31).

Essais en milieu liquide :

On prélève 0,1 ml d'une suspension de bactéries cultivées depuis 24 heures en milieu B pour *Escherichia coli* B, en milieu Difco pour *S. aureus*. Les 10 ml de milieu A (pour *S. aureus*) ou B (pour *E. coli*) qui contiennent 10 γ /ml de pyrazole (30) ou (31) sontensemencés ; la variation de la turbidité du milieu en fonction du temps est enregistrée automatiquement à l'aide du biophotomètre Bonet Maury (Jouan et Cie).

(Di-O-acétyl-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (32).

160 mg (0,55 mmole) de (30) sont dissous dans 3,2 ml de pyridine/Ac₂O 1:1. Après 14 heures, le milieu réactionnel est versé sur 5 g de glace et le mélange extrait par du CHCl₃ (4 x 30 ml). La phase chloroformique est lavée par du HCl 0,5 N (1 x 15 ml), par du NaHCO₃ saturé (3 x 30 ml) et par de l'eau (1 x 20 ml). Après séchage (MgSO₄) et évaporation du solvant, on obtient (32) que l'on purifie par CCM. préparative (126 mg soit 61%) et que l'on recristallise (éther hexane).

CCM. : R_f = 0,7 (solvant 4).

F. = 85,0-86,5°.

$[\alpha]_D^{23} = -25,2^{\circ}$ (c = 0,6. EtOH).

UV. (EtOH) : 316 (14 900), 222 (5 400), 207 (5 400).

IR. : 5,77 μ m ($\nu_{C=O}$), 6,22, 6,28, 6,50, 6,58, 6,64 et 6,70 μ m (pyrazole, aryle, NO₂), 7,55 μ m (NO₂) ; 7,55, 8,12, 6,70, 5,77, 6,28, 7,29, 7,35, 6,58, 6,64, 11,72 μ m.

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,71$ et 2,17, 4p., système AA'BB' (*p*-nitrophényle) ; $\tau = 2,02$, d, 1p., $J_{4,5} = 2,5$ Hz (H-C5) ; $\tau = 3,43$, d, 1p. (H-C4) ; $\tau = 4,41$, m, 1p., $J_{1',2'} = 6,25$ Hz, $J_{2',3'} = 5,65$ Hz

(H-C2') ; $\tau = 4,48$, *m*, 1p., $J_{3',4'a} = 5,01$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,1$ Hz
 (H-C3') ; $\tau = 4,89$, *d*, 1p. (H-C1') ; $\tau = 5,60$, *dd*, 1p., $J_{4'a,4'b} =$
 $-10,3$ Hz (H_a-C4') ; $\tau = 6,03$, *dd*, 1p. (H_b-C4') ; $\tau = 7,88$ et $7,91$,
 2s, 2 x 3p. (OAc).

SM. : 256 (100), 218 (24), 43 (23), 315 (17) (M⁺-AcOH); 257 (15), 115 (12),
 255 (6), 216 (5), 219 (3), 316 (3) ... 375 (0,004) (M⁺).

C₁₇H₁₇N₃O₇ Calculé C 54,41 H 4,57 N 11,20%

(375,34) Trouvé C 54,50 H 4,54 N 11,15%.

(Di-O-acétyl-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-phényl-5-
pyrazole (33).

200 mg (0,55 mmole) du phénylpyrazole (31) sont acétylés selon la
 méthode décrite pour (32) et fournissent 160 mg (66%) de (33) après
 CCM. préparative.

CCM. : R_f = 0,3 (solvant 1).

F. = 52,0-55,0° (non recristallisé).

$[\alpha]_D^{23} = -65,9^{\circ}$ (*c* = 0,5 CHCl₃).

UV. (CHCl₃) : 311 (12 000), 246 (11 150).

IR. : 5,73 μm ($\nu_{C=O}$), 6,25, 6,45, 6,57 et 6,64 μm (pyrazole, aryle, NO₂),
 7,46 μm (NO₂) ; 8,04, 7,46, 5,73, 8,21, 6,57, 7,31, 11,70, 6,25, 9,33,
 6,64 μm.

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : 2*m* centrés sur $\tau = 1,85$ et $2,56$, 4p., système AA'BB'
 (*p*-nitrophényle) ; *m* centré sur $\tau = 2,68$, 5p. (phényle) ; $\tau = 3,44$, *s*,
 1p. (H-C4) ; $\tau = 4,37$, *dd*, 1p., $J_{1',2'} = 6,25$ Hz, $J_{2',3'} = 5,65$ Hz

(H-C2') ; $\tau = 4,44$, *m*, $J_{3',4'a} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,1$ Hz (H-C3') :
 $\tau = 4,86$, *d*, 1p. (H-C1') ; $\tau = 5,56$, *dd*, 1p. $J_{4'a,4'b} = -10,3$ Hz
 (H_a-C4') ; $\tau = 5,99$, *dd*, 1p. (H_b-C4') ; $\tau = 7,89$ et $7,90$, 2*s*, 2 x
 3p. (OAc).

SM. : 332 (100), 84 (59), 86 (48), 390 (25) (M^+-AcOH_2), 43 (20), 333 (19)
 60 (15), 293 (14), 48 (13), 46 (11,5) ... 451 (0,01) (M^+).

$C_{23}H_{21}N_3O_7$ Calculé C 61,19 H 4,69 N 9,31%
 (451,44) Trouvé C 61,38 H 4,77 N 9,37%.

Action du phénylacétylène sur le chlorure d'oxime (24).

A une solution de 150 mg (0,677 mmole) de chlorure d'oxime (24) et de 1,12 ml (10,14 mmoles) de phénylacétylène dans 5 ml d'éther anhydre, on ajoute très lentement une solution de 0,0496 ml (0,677 mmole) de triéthylamine dans 10 ml d'éther. Après 1h 30, le précipité est filtré, lavé et la phase organique évaporée (10 Torr puis 10^{-3} Torr pendant 3 heures). Les 177 mg obtenus (91%) sont constituées par un mélange de l'oxime acétylénique (34) ($R_f = 0,35$, solvant 1, révélabile au $KMnO_4$) et de phénylisoxazole (35) ($R_f = 0,5$) dans un rapport 39/61 (*vide infra*). Le traitement de ce mélange par 0,6 ml de NaOH 10% dans 12 ml de $CHCl_3$ pendant 2 heures fournit après lavage (2 x 10 ml), séchage ($MgSO_4$) et passage à sec l'isoxazole (35) pur qui est recristallisé (éther hexane).

Le passage sur CCM. analytique du mélange brut (34) + (35) ne fournit que du phénylisoxazole (35) avec des traces infimes d'oxime acétylénique (34).

Oxime de l'anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6-phényl-1-D-ribo-heptyn-1-one-3-tétrol-4,5,6,7 (34).

(34) a été obtenu comme décrit ci-dessus mais sa tendance à la cyclisation nous a empêché de le caractériser.

CCM. : Rf = 0,35 (solvant 1).

IR. (un peu souillé par (35)) : 3,02 μm ($\nu_{\text{O-H}}$), 4,56 μm ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), 6,19, 6,24, 6,37, 6,71 μm ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$, aryle), 7,26 et 7,30 μm (isopropylidène).

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : mélange de (34) et (35). Le spectre de (34) est presque identique à celui du phénylisoxazole (35) pour les protons du sucre et du phényle ; OH pas détecté. (H-C4) de (35) ne s'intègre que pour environ 60% (par rapport aux phényles ou aux méthyles), ce qui fixe la concentration relative de (34) à environ 40%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (287,32).

(0-Isopropylidène-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-phényl-5-oxazole-1,2 (35).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : Rf = 0,5 (solvant 1).

F. = 96,0-98,2°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -99,6^{\circ}$ ($c = 0,8$, CHCl_3).

UV. (CHCl_3) : 265 (18 000).

IR. : 6,20, 6,26, 6,35, 6,41, 6,69 μm (isoxazole, aryle), 7,24 et 7,29 μm

(isopropylidène) ; 9,56, 9,21, 9,36, 13,01, 8,26, 7,29, 11,66,
14,45, 6,89, 7,24 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 2,30$ et 2,60, 5p. (phényl) ;
 $\tau = 3,49$, s, 1p. (H-C4) ; $\tau = 4,72$, d, 1p., $J_{2',3'} = 6,0$ Hz (H-C2') ;
 $\tau = 4,82$, s, 1p. (H-C1') ; $\tau = 5,13$, dd, 1p., $J_{3',4'b} = 4,0$ Hz
(H-C3') ; $\tau = 5,93$, d, 1p., $J_{4'a,4'b} = 10,7$ Hz (H_a -C4') ; $\tau = 6,30$,
dd, 1p. (H_b -C4') ; $\tau = 8,44$ et 8,62, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).
SM. : 105 (100), 272 (66) ($M^+ - \text{Me}$), 43 (62), 77 (38,4), 200 (36), 174 (30),
212 (28), 59 (25,6), 172 (24), 287 (20) (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ Calculé C 66,89 H 5,97 N 4,88%
(287,32) Trouvé C 67,07 H 6,19 N 4,91%.

(0-isopropylidène-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-phényl-5-oxazole-1,2-
D-4 (36).

Le mélange brut (34) + (35) obtenu par action du phénylacétylène sur 25 mg
(0,113 mmole) de chlorure d'oxime (24) (*vide supra*) est dissous dans 2 ml de
chloroforme et traité par 2 gouttes de NaOD 10% dans de l'eau lourde,
pendant 2 heures et sous violente agitation, Après lavage à l'eau (2 x 3ml),
la phase organique est séchée (MgSO_4), puis évaporée. Après recristallisa-
tion dans éther-hexane, le mélange du phénylisoxazole -H-4 (35) et -D-4
(36) est analysé par SM. : la deutériation est de l'ordre de 38,9% (moyen-
ne des spectres à 12 et 70 eV par comparaison avec le phénylisoxazole - H4
(35) à l'aide du programme "CORRECTEUR II" (voir chapitre VI.-)).

SM. : 105 (100), 273 (68,6) ($M^+ - \text{Me}$), 43 (50,4), 77 (45,4), 201 (37), 59
(30,9), 175 (29,6), 213 (29,4), 86 (27,6), 173 (22,6), ... 288 (20,7)
(M^+).

Bis-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythro-furannosyl-1')-3,4-oxadiazole-1,2,5-oxyde-2 (37).

- A.- A une solution de 150 mg (0,677 mmole) de chlorure d'oxime (24) dans 5 ml d'éther anhydre, on ajoute lentement 0,5 ml d'une solution de triéthylamine à 10% dans l'éther (0,677 mmole). Après 15 minutes, le précipité de chlorhydrate de triéthylamine est filtré et rincé à l'éther. La phase étherée est concentrée. La recristallisation dans éther-hexane procure 200 mg (80%) de cristaux blancs.
- B.- Une tentative de purification du chlorure d'oxime par CCM. préparative nous a fourni aussi du furoxanne (37).
- C.- Une adjonction trop rapide de la solution contenant la Et₃N ou l'utilisation de milieu peu dilué lors de la cycloaddition entre chlorure d'oxime (24) et phénylacétylène conduit aussi à la formation de furoxanne (37) en plus ou moins grande quantité.

CCM. : R_f = 0,55 (solvant 1).

F. = 118,0-119,4°.

$[\alpha]_D^{21} = -91,9^0$ (c = 0,8, CHCl₃).

UV. (CHCl₃) : 265 (5 550).

IR. : 6,24, 6,28, 6,50, 6,70, 6,83, 8,61, 11,66 μm (oxadiazole-oxyde-2), 7,25 et 7,29 μm (isopropylidène) ; 9,54, 9,09, 9,32, 6,24, 11,66, 7,25, 8,25, 8,61, 8,13, 7,29 μm.

RMN. (CDCl₃, 90 MHz) : reste 3-glycosyle : τ = 4,71, dd, 1p., J_{2',3'} = 5,6 Hz, J_{2',4'a} = 1,2 Hz (H-C2') ; τ = 4,84, s, 1p. (H-C1') ; τ = 5,00, add, 1p., J_{3',4'a} = 1,0 Hz, J_{3',4'b} = 3,6 Hz (H-C3') ; τ = 5,90, m, 1p., J_{4'a,4'b} = 10,8 Hz (H_a-C4') ; τ = 6,10, dd, 1p. (H_b-C4') ;

$\tau = 8,47$ et $8,64$, $2s$, $2 \times 3p$. (isopropylidène) ;

reste 4-glycosyle : $\tau = 4,64$, dd , $1p.$, $J_{2',3'} = 6,2$ Hz, $J_{2',4'a} = 0,8$ Hz (H-C2') ; $\tau = 4,84$, s , $1p.$ (H-C1') ; $\tau = 5,10$, ddd , $1p.$, $J_{3',4'a} = 0,7$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,6$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,90$, m , $1p.$, $J_{4'a,4'b} = 10,8$ Hz (H_a-C4') ; $\tau = 6,33$, dd , $1p.$ (H_b-C4') ; $\tau = 8,47$ et $8,64$, $2s$, $2 \times 3p$. (isopropylidène).

SM. : 143 (100), 355 (28) (M⁺-Me), 57 (27), 59 (22), 43 (12,5), 85 (12), 241 (10), 115 (8), 144 (7,5), 101 (7,5) ... 370 (<0,1) (M⁺), 354 (<0,1) (M⁺-O), 340 (<0,1) (M⁺-Me-O).

C₁₆H₂₂N₂O₈ Calculé C 51,89 H 5,99 N 7,57%
(370,36) Trouvé C 51,85 H 6,03 N 7,54%.

Anhydro-3,6-dibromo-1,1-O-isopropylidène-4,5-D-ribo-hexène-1-tétrol-3,4-5,6 (38).

A un mélange de 1,5 g (5,8 mmoles) de triphénylphosphine, de 0,377 g (5,8 mmoles) de poudre de Zn et de 5 ml de CH₂Cl₂, on ajoute goutte à goutte, en 45 minutes, 1,92 g (5,8 mmoles) de CBr₄ dilué dans 5 ml de CH₂Cl₂. Tout en maintenant la température en-dessous de 23⁰, la suspension est lentement additionnée d'une solution de 0,5 g (2,9 mmoles) de l'aldéhyde (4) dans 2,5 ml de CH₂Cl₂. Après 17 heures à 20⁰, on ajoute 10 ml de n-pentane. La phase organique est décantée, filtrée (oxyde de triphénylphosphine) et concentrée. Cette opération est répétée encore 2 fois sur le résidu, Après recristallisation (hexane) on obtient 700 mg (73,5%) d'alcène dibromé (38) pur.

CCM. : Rf = 0,7 (solvant 1).

F. = 53,0-55,0⁰.

$$[\alpha]_D^{26} = -63,2^0 \quad (c = 0,5, \text{CHCl}_3).$$

IR. : 6,22 μm ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 7,23 et 7,28 μm (isopropylidène) ; 9,59, 9,24, 9,09, 12,32, 11,70, 9,33, 11,35, 8,13, 8,28, 7,28 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : $\tau = 3,60$, *d*, 1p., $J_{2,3} = 7,2$ Hz (H-C2) ; $\tau = 5,24$, *m*, 1p., $J_{4,5} = 5,8$ Hz, $J_{5,6a} = 1,0$ Hz, $J_{5,6b} = 3,8$ Hz (H-C5) ; $\tau = 5,35$, *dd*, 1p., $J_{3,4} = 1,1$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,43$, *dd*, 1p. (H-C4) ; $\tau = 5,98$, *dd*, 1p., $J_{6a,6b} = 11,0$ Hz (H_a -C6) ; $\tau = 6,25$, *dd*, 1p. (H_b -C6) ; $\tau = 8,50$ et $8,69$, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 313 (100) (M^+ -Me avec $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$), 43 (93,5), 59 (93), 213 (58) 311 (53,5) (M^+ -Me avec ^{79}Br), 315 (51) (M^+ -Me avec ^{81}Br), 57 (47,5), 215 (40,5), 55 (33,5), 211 (28) ... 328 (6,5) (M^+ avec $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$), 326 (4) (M^+ avec ^{79}Br), 330 (3) (M^+ avec ^{81}Br).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Br}_2$ Calculé C 32,94 H 3,68 Br 48,71%

(328,01) Trouvé C 32,87 H 3,91 Br 48,41%.

Anhydro-3,6-0-isopropylidène-4,5-*D*-ribo-hexyn-1-tétrol-3,4,5,6 (39).

600 mg (1,8 mmole) de l'alcène dibromé (38) sont dissous dans 20 ml d'éther anhydre et refroidis à -75^0 . Sous courant d'azote séché (H_2SO_4) on ajoute goutte à goutte 1,8 ml ($\approx 19,7$ mmoles) de *n*-butyllithium sans laisser la température remonter pendant 90 minutes. Ce laps de temps écoulé, on laisse la solution revenir à $10-15^0$ pour 1 heure d'agitation supplémentaire, Après adjonction de glace et extraction à l'éther (3 x 20 ml), la phase organique est lavée (3 x 20 ml), séchée (MgSO_4) et concentrée. Une CCM. préparative fournit 140 mg (45,5%) de (39) pur.

CCM. : $R_f = 0,7$ (solvant 1).

F. = 49,0-52,0°.

$\chi_D^{23} = -66,9^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl_3).

IR. : 3,06 μm (ν_{CH}), 4,75 μm ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), 7,23 et 7,28 μm (isopropylidène) ;
9,22, 9,09, 8,28, 9,51, 8,15, 9,61, 7,28, 7,23, 8,63, 11,70 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : $\tau = 5,18$, *m*, 1p., $J_{4,5} = 6,0$ Hz, $J_{5,6a} = 0,7$ Hz,
 $J_{5,6b} = 2,7$ Hz (H-C5) ; $\tau = 5,25$, *dd*, 1p., $J_{3,4} < 0,5$ Hz, $J_{4,5} = 6,0$
Hz (H-C4) ; $\tau = 5,31$, *dd*, 1p., $J_{1,3} = 2,2$ Hz (H-C3) ; $\tau = 5,98$, *dd*,
1p., $J_{6a,6b} = 10,6$ Hz (H_a -C6) ; $\tau = 6,14$, *dd*, 1p. (H_b -C6) ; $\tau = 8,52$
et 8,68, 2*s*, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 153 (100) ($M^+ - \text{Me}$), 43 (38), 59 (27), 93 (22), 55 (15), 65 (10), 154
(9,5), 81 (7), 52 (6) 85 (5,5).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ Calculé C 64,27 H 7,19%
(168,19) Trouvé C 63,87 H 7,11%.

(0-Isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-5-p-nitrophényl-3-oxazole-
1,2 (40).

90 mg (0,535 mmole) d'alcyne (39) sont dissous dans 25 ml de benzène anhydre et additionnés par petites portions de 265,7 mg (1,62 mmole) d'oxyde de *p*-nitrobenzonitrile. Après 3 heures à 20° on ajoute à nouveau 1,62 mmole d'oxyde de nitrile, chauffe 1 heure à reflux et laisse 14 heures à 20° sous agitation. Après une nouvelle adjonction de 132,9 mg (0,81 mmole) d'oxyde de nitrile suivie de 3 heures de chauffage à reflux l'alcyne de départ (39) est intégralement consommé (CCM.). On filtre alors l'excès de réactif et évapore le benzène pour obtenir après CCM. préparative ≈70 mg (≈40%) de (40) qui sera recristallisé (EtOH).

CCM. : Rf = 0,4 (solvant 1).

F. = 148,7-151,9°.

$[\alpha]_D^{23} = -96,2^0$ (c = 1, CHCl₃).

UV. (CHCl₃) : 280 (18 260).

IR. : 6,23, 6,32, 6,57 μm (isoxazole, aryle, NO₂), 7,24 et 7,31 μm
(isopropylidène), 7,44 μm (NO₂) ; 7,44, 6,57, 9,22, 11,75, 11,60,
9,57, 8,12, 7,31, 9,05, 14,27 μm .

RMN. (CDCl₃, 90 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,69$ et 2,04, 4p., système
AA'BB' (p-nitrophényle) ; $\tau = 3,40$, d, 1p., $J_{4,1'} = 0,8$ Hz (H-C4) ;
 $\tau = 4,74$, s él., 1p., $J_{1',2'} \approx 1$ Hz (H-C1') ; $\tau = 4,90$, dd, 1p.,
 $J_{2',3'} = 6,2$ Hz (H-C2') ; $\tau = 5,07$, ddd, 1p. (H-C3') ; $\tau = 5,80$, dd,
1p., $J_{3',4'a} \approx 1$ Hz, $J_{4'a,4'b} = 10,7$ Hz (H_a-C4') ; $\tau = 6,02$, dd, 1p.,
 $J_{3',4'b} = 3,4$ Hz (H_b-C4') ; $\tau = 8,42$ et 8,61, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 317 (100) (M⁺-Me), 43 (38,5), 59 (24,5), 189 (20), 318 (16,5), 55
(14,5), 219 (10), 58 (10), 218 (9,5), 257 (6) ... 332 (0,005) (M⁺).

C₁₆H₁₆O₆N₂ Calculé C 57,83 H 4,85 N 8,43%

(332,32) Trouvé C 57,90 H 5,05 N 8,39%.

CHAPITRE IV

Action du propargylate de méthyle sur le bromure d'hydrazonoyle (17).

Dans une solution de 0,315 ml (3,75 mmoles) de propargylate de méthyle, dans 38 ml de benzène anhydre on dissout environ 1 g ($\approx$ 2,5 mmoles) de bromure d'hydrazonoyle (17) préparé extemporanément à partir de 800 mg (2,61 mmoles) d'hydrazone (7). La solution, maintenue à 50⁰, est additionnée en 5 minutes d'une solution de 0,378 ml (2,75 mmoles) de triéthylamine dans 2,7 ml de benzène. Après 4 heures de réaction la suspension obtenue est évaporée et le résidu extrait au CH₂Cl₂ (3 x 40 ml). La phase organique est lavée (3 x 50 ml), séchée (MgSO₄) et évaporée. Par CCM. préparative, on obtient 86 mg (8,5%) de carbométhoxy-4-pyrazole (42), 229 mg (29,5%) de carbométhoxy-5-pyrazole (41) et 238 mg (30%) de dimère (43) (% déterminés par rapport à l'hydrazone (7)). Le rapport (42)/(41) est de 22/78.

Carbométhoxy-5-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-p-nitro-phényl-1-pyrazole (41).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : Rf = 0,45 (solvant 2).

Sirop.

$[\alpha]_D^{21} = -37,1^0$ ($c = 0,8$, CHCl_3).

UV. (CHCl_3) : 291 (13 100), 245 (7 000).

IR.: 5,73 et 5,77 μm ($\nu_{\text{C=O}}$ d'ester), 6,20, 6,24, 6,51, 6,59, 6,65 μm

(aryle, pyrazole, NO_2), 7,23 et 7,28 μm (isopropylidène), 7,41 μm (NO_2),

7,41, 5,77, 6,51, 11,66, 9,08, 8,17, 9,25, 6,65, 7,77, 6,24 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,72$ et 2,40, système AA'BB', 4p.

(*p*-nitrophényle) ; $\tau = 2,97$, s, 1p. (H-C4) ; $\tau = 4,82$, d, 1p., $J_{2',3'} =$

5,8 Hz (H-C2') ; $\tau = 4,85$, s, 1p. (H-C1') ; $\tau = 5,14$, m, 1p., $J_{3',4'a} \approx$

1 Hz, $J_{3',4'b} = 4,1$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,94$, dd, 1p., $J_{4'a,4'b} = 10,6$ Hz

(H_a -C4') ; $\tau = 6,16$, s, 3p. (COOMe) ; $\tau = 6,18$, dd, 1p. (H_b -C4') ;

$\tau = 8,43$ et 8,63, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM.: 374 (100) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 83 (81), 276 (55), 85 (47,5), 275 (46,5), 389 (30,5)

(M^+), 314 (25,5), 188 (21), 375 (20), 330 (18).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ Calculé C 55,53 H 4,92 N 10,72%

(389,37) Trouvé C 55,54 H 5,04 N 10,67%.

Carbométhoxy-4-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitro-
phényl-1-pyrazole (42).

Obtenu comme décrit ci-dessus.

CCM. : Rf = 0,35 (solvant 2).

F. = 149,6-150,2 ^{0} .

$$[\alpha]_D^{22} = -55,8^0 \quad (c = 0,8, \text{CHCl}_3).$$

UV. (CHCl₃) : 310 (18 000).

IR.: 5,77 μm ($\nu_{\text{C=O}}$ ester), 6,18, 6,36, 6,48, 6,59 μm (aryle, pyrazole, NO₂), 7,21 et 7,25 μm (isopropylidène), 7,38 μm (NO₂) ; 7,76, 5,77, 7,38, 11,66, 6,36, 8,91, 9,22, 6,48, 9,46, 6,18 μm .

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : $\tau = 1,44$, s, 1p. (H-C5 ; 2m centrés sur $\tau = 1,60$ et 2,08, 4p., système AA'BB' (*p*-nitrophényle) ; $\tau = 4,26$, s'él., $J_{1',2'} \approx 0,5$ Hz (H-C1') ; $\tau = 4,82$, dd, 1p., $J_{2',3'} = 6,1$ Hz (H-C2') ; $\tau = 4,99$, m, 1p., $J_{3',4'a} \approx 2,4$ Hz, $J_{3',4'b} \approx 2,8$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,88$, d, 2p. (H_a-C4') (H_b-C4') ; $\tau = 6,06$, s, 3p. (COOMe) ; $\tau = 8,39$ et 8,59, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM.: 43 (100), 374 (69,5) (M⁺-Me⁺), 282 (48), 59 (46,5), 57 (39), 244 (36,5), 215 (33), 247 (30,5), 55 (30), 389 (29) (M⁺).

C₁₈H₁₉N₃O₇ Calculé C 55,53 H 4,92 N 10,72%

(389,37) Trouvé C 55,62 H 4,91 N 10,51%.

Dihydro-1,4-bis-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3,6-bis-
p-nitrophényl-1,4-tétrazine-1,2,4,5 (43).

A.- Obtenu comme décrit ci-dessus.

B.- Obtenu comme sous produit lors de la préparation du dicarbométhoxy-4,5-pyrazole (44) (voir chapitre V.-).

C.- Obtenu comme décrit ci-dessus en l'absence de dipolarophile.

CCM. : R_f = 0,55 (solvant 2).

F. = 251,0-252,0°.

$[\alpha]_D^{21} = -127,0^0$ ($c = 0,4$, CHCl_3).

UV. (CHCl_3) : 388 (19 200), 259 (11 800) ;

(EtOH) : 384 (15 900), 255 (9 150), 210 (9 000).

IR.: 6,28, 6,38, 6,48, 6,59, 6,69 μm ($\nu_{\text{C=N}}$, aryle, NO_2), 7,25 et 7,29 μm (isopropylidène), 7,53 μm (NO_2) ; 7,53, 6,28, 7,46, 11,68, 7,64, 6,59, 8,28, 9,00, 9,54, 9,26 μm .

RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,69$ et 2,51, 2 systèmes $\text{AA}'\text{XX}'$ équivalents, 8p. (2 *p*-nitrophényles) ; $\tau = 4,74$, *d*, 2p., $J_{2',3'} = 6,0$ Hz (2 x H-C2') ; $\tau = 4,99$, *dd*, 2p., $J_{3',4'b} = 3,5$ Hz (2 x H-C3') ; $\tau = 5,25$, *s*, 2p. (2 x H-C1') ; $\tau = 5,92$, *d*, 2p., $J_{4'a,4'b} = 10,3$ Hz (2 x H_a-C4') ; $\tau = 6,11$, *dd*, 2p. (2 x H_b-C4') ; $\tau = 8,55$ et 8,64, 2*s*, 2 x 6p. (2 isopropylidènes).

SM. (transcription d'une photo au "Double beam recorder Microdensitometer MK III CS" de *Joyce-Loebl & Co*) :

610 (100) (M^+), 41 (89), 85 (81), 43 (78), 42 (78), 57 (75), 44 (74), 59 (72), 55 (72), 58 (71) ... 595 (19) ($\text{M}^+ - \text{Me}^\cdot$), 580 (12) ($\text{M}^+ - \text{Me}^\cdot - \text{Me}^\cdot$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_{10}$	Calculé	C 55,08	H 4,95	N 13,76%
(610,59)	Trouvé	C 55,21	H 5,07	N 13,58%.

Etude des facteurs influençant la régiosélectivité.

Dans 2,3 ml de solvant (ou la quantité nécessaire pour avoir en fin de réaction 3, 5, 8 ou 10 ml de ce solvant) et 0,063 ml (0,75 mmole) de propargylate de méthyle on dissout 0,193 g (0,5 mmole) de bromure d'hydrazonoyle (17) préparé extemporanément. La préparation, maintenue à la température choisie, est additionnée, en 3 minutes environ, de 0,756 ml (0,55

mmole) ou de 0,395 ml (0,25 mmole) ou de 0,138 ml (0,1 mmole) d'une solution de triéthylamine à 10% dans le solvant de la réaction. Après 6 heures, la suspension est évaporée et le résidu extrait au CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La phase organique est lavée (3 x 30 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée. Par CCM. préparative (2 à 3 plaques de 20 x 40 cm selon les cas) on isole (solvant 2) le carbométhoxy-4-pyrazole (42) de $R_f = 0,35$, le carbométhoxy-5-pyrazole (41) de $R_f = 0,45$, la tétrazine (43) de $R_f = 0,55$ et de $R_f = 0$ pour la fraction de (43) n'ayant pas migré. Le silicagel des diverses fractions est extrait jusqu'à disparition de l'absorption UV.. La pureté de chaque fraction est contrôlée par RMN. et par CCM.. Les résultats figurent dans le tableau 47, p. 254.

CHAPITRE V

Dicarbométhoxy-4,5-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-p-nitrophényl-1-pyrazole (44).

Dans 20 ml de benzène anhydre et 2,78 ml (22,2 mmoles) d'acétylène-dicarboxylate de méthyle on dissout environ 4 g ($\approx$ 10,4 mmoles) de bromure d'hydrazonoyle (17) préparé extemporanément à partir de 3,2 g (10,4 mmoles) d'hydrazone (7). La préparation, maintenue à 45⁰, est lentement additionnée d'une solution de 1,54 ml (11,1 mmoles) de triéthylamine dans 4 ml de benzène. Après 1 heure, le milieu réactionnel est concentré sous vide (18 Torr) et le résidu extrait au CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La phase organique est lavée (3 x 100 ml), séchée (MgSO₄) et concentrée sous vide (10⁻³ Torr). Le résidu est constitué par environ 85% de dicarbométhoxy-pyrazole (44) et 10% de tétrazine (43) dont la description se trouve dans le chapitre IV, p. 354. Par sublimation (120⁰, 10⁻³ Torr) on obtient 3,79 g (82% à partir de l'hydrazone (7)) du pyrazole (44) pur.

CCM. : Rf = 0,3 (solvant 2).

F. = 159,0-160,0°.

$[\alpha]_D^{22} = -61,4^0$ ($c = 0,6$, CHCl_3).

UV. (CHCl_3) : 295 (14 300).

IR.: 5,77 μm ($\nu_{\text{C=O}}$), 6,22, 6,25, 6,42, 6,54, 6,67 μm (aryle, pyrazole, NO_2),

7,27 et 7,32 μm (isopropylidène), 7,44 μm (NO_2) ; 5,77, 7,44, 6,54,

8,25, 7,92, 9,17, 11,72, 8,20, 9,10, 9,33 μm .

RMN. (CDCl_3 , 100 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,66$ et 2,32, système AA'BB',

4p. (*p*-nitrophényle) ; $\tau = 4,35$, s, 1p. (H-C1') ; $\tau = 4,83$, d, 1p.,

$J_{2',3'} = 6,3$ Hz (H-C2') ; $\tau = 5,04$, ddd, 1p., $J_{3',4'a} \approx 1,6$ Hz, $J_{3',4'b}$

$\approx 3,3$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,87$, dd, 1p., $J_{4'a,4'b} \approx 11$ Hz (H_a-C4') ;

$\tau = 5,98$, dd, 1p. (H_b-C4') ; $\tau = 6,08$ et 6,09, 2s, 2 x 3p. (OMe) ;

$\tau = 8,40$ et 8,62, 2 , 2 x 3p. (isopropylidène).

SM.: 340 (100), 432 (70) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 302 (69), 245 (66), 246 (45), 214 (35),

43 (29), 372 (22), 341 (18), 256 (17) ... 447 (13) (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$ Calculé C 53,69 H 4,73 N 9,39%

(447,41) Trouvé C 53,70 H 4,78 N 9,33%.

Carbamoyl-5-carbométhoxy-4-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-

3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (45).

On place 600 mg (1,34 mmole) de dicarbométhoxypyrazole (44) et 15 ml de MeOH sec à 20° dans l'hémisphère d'une bombe en verre. 10 ml d'ammoniac liquéfié, préalablement piégés à -80° et séché sur Na sont distillés lentement pour barboter à travers la solution méthanolique. Après ajustage

du second hémisphère on laisse évoluer la solution méthanolique saturée sous agitation pendant quatre jours à 20°. Le méthanol est alors évaporé, le résidu extrait au CH_2Cl_2 et la phase organique lavée (2 x 50 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée. Après recristallisation dans l'éthanol on isole 406 mg (70%) de (45) pur.

CCM. : $R_f = 0,6$ (solvant 2).

F. = 235,0-237,0°.

$[\alpha]_D^{21} = -67,2^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl_3).

UV. (CHCl_3) : 291 (13 200), 245 (6 450).

IR.: 2,98 μm ($\nu_{\text{N-H}}$), 5,81 μm ($\nu_{\text{C=O}}$ ester), 5,97 μm ($\nu_{\text{C=O}}$ amide), 6,21, 6,26, 6,55, 6,67 μm (aryle), pyrazole, NO_2), 7,23 et 7,29 μm (isopropylidène), 7,41 μm (NO_2) ; 5,97, 11,60, 6,55, 6,81, 7,41, 7,85, 9,21, 2,98, 7,29, 9,06 μm .

RMN. (pyridine- d_5 , 90 MHz) : $\tau = 0,44$ et $0,68$, 2s é1., $\approx 2p$. (NH_2) ; 2m centrés sur $\tau = 1,74$ et $1,98$, système AA'BB', 4p. (p-nitrophényle) ; $\tau = 4,04$, s, 1p. (H-C1') ; $\tau = 4,78$, d, 1p., $J_{2',3'} = 6,2$ Hz (H-C2') ; $\tau = 4,99$, m, 1p., $J_{3',4'a} \approx 1$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,3$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,79$, dd, 1p., $J_{4'a,4'b} = 10,2$ Hz (H_a -C4') ; $\tau = 5,95$, dd, 1p. (H_b -C4') ; $\tau = 6,25$, s, 3p. (OMe) ; $\tau = 8,36$ et $8,60$, 2s, 3 x 3p. (isopropylidène).

SM.: 417 (100) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 43 (77), 432 (51,5) (M^+), 325 (48,5), 100 (46), 103 (36), 59 (36), 287 (33,5), 85 (31), 101 (31).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$ Calculé C 52,78 H 4,66 N 12,96%

(432,39) Trouvé C 52,82 H 4,69 N 12,89%.

Carbométhoxy-4-carboxy-5-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-
3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (46).

On place 200 mg (0,447 mmole) de dicarbométhoxypyrazole (44), 54 mg (1 mmole) de NaOCH₃, 0,035 ml (0,894 mmole) de formamide et 10 ml de méthanol sec dans une bombe à pression que l'on ferme soigneusement avant de chauffer à 150° pendant 12 jours. Après refroidissement, la bombe est ouverte et le précipité filtré. On dissout les cristaux dans 20 ml de CHCl₃ que l'on lave avec de l'HCl N (10 ml) et de l'eau (3 x 20 ml). Les eaux de lavages sont réextraites au CHCl₃ (20 ml qui sera aussi lavé (3 x 10 ml)). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄) et évaporées livrant 165 mg (85%) de pyrazole (46) pratiquement pur que l'on recristallise dans éther-hexane.

CCM. : R_f = 0,25 (solvant 2).

F. = 149,7-151,1°.

$[\alpha]_D^{22} = -48,8^{\circ}$ (*c* = 0,6, CHCl₃).

UV. (CHCl₃) 310 (18 500).

IR.: 2,95 μm (ν_{O-H}), 5,87 μm (ν_{C=O}), 6,19, 6,26, 6,45, 6,53, 6,58, 6,66 μm (aryle, pyrazole, NO₂), 7,27 et 7,31 μm (isopropylidène), 7,47 μm (NO₂) ; 7,84, 5,87, 11,70, 7,47, 6,45, 9,03, 8,99, 9,31, 11,67, 9,57 μm.

RMN. (CDCl₃, 100 MHz) : τ = 1,48, s, 1p. (COOH) ; 2_m centrés sur τ = 1,64 et 2,12, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophényle) ; τ = 4,27, d, 1p., J_{1',2'} ≈ 1 Hz (H-C1') ; τ = 4,83, dd, 1p., J_{2',3'} = 6,2 Hz (H-C2') ; τ = 5,02, m, 1p., J_{3',4'a} ≈ 2 Hz, J_{3',4'b} ≈ 3 Hz, (H-C3') ; τ = 5,89, d, 2p. (H_a-C4') (H_b-C4') ; τ = 6,08, s, 1p. (OMe) ; τ = 8,40 et 8,60, 2s, 2 x 3p (isopropylidène).

SM. : 374 (100), 282 (85), 244 (53), 215 (45,5), 314 (41), 247 (39,5),
 389 (29), 43 (29), 331 (27,5), 375 (21) ... 432 (<0,1) (M^+-H),
 433 (<0,1) (M^+), 418 (<0,1) (M^+-Me^+), 417 (<0,1) (M^+-H-Me^+).

$C_{19}H_{19}N_3O_9$ Calculé C 52,65 H 4,43 N 9,69%
 (433,38) Trouvé C 52,91 H 4,74 N 9,78%.

Dicarbamoyl-4,5-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-p-
nitrophényl-1-pyrazole (47).

1 g (2,24 mmoles) de dicarbométhoxypyrazole (44) est dissous dans 40 ml de méthanol anhydre à l'intérieur d'un hémisphère de bombe à pression. Le système est placé dans un bain à -80° pour y condenser 50 ml d'ammoniac préalablement trappé et séché sur Na à cette même température. La bombe est alors soigneusement fermée. Après 15 jours sous agitation à 20° , le récipient est plongé dans un bain à -80° pour procéder à l'ouverture. L'abondant précipité qui se forme, est filtré et lavé au méthanol : il s'agit de 778 mg (83,5%) de diamidopyrazole (47) de pureté analytique.

CCM. : $R_f = 0,8$ (solvant 6).

F. = $309-312^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{22} = -87,6^{\circ}$ ($c = 0,5$, DMSO).

UV. ($CHCl_3$) : 326 (16 400).

IR.: $3,04 \mu m$, (ν_{N-H}), $5,90$ et $6,08 \mu m$ ($\nu_{C=O}$), $6,25$, $6,30$, $6,64 \mu m$ (aryle, pyrazole, NO_2), $7,26$ et $7,30 \mu m$ (isopropylidène), $7,50 \mu m$ (NO_2) ;
 $6,30$, $7,50$, $6,64$, $6,08$, $11,70$, $6,25$, $9,26$, $6,83$, $9,51$, $9,13 \mu m$.

RMN.(DMSO- d_6 , 100 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,71$ et $2,01$, système AA'BB',

4p. (*p*-nitrophényle) ; $\tau = 4,50$, *s*, 1p. (H-C1') ; $\tau = 4,85$, *d*, 1p.,
 $J_{2',3'} = 6,2$ Hz (H-C2') ; $\tau = 5,11$, *dd*, 1p., $J_{3',4'b} = 3,7$ Hz (H-C3') ;
 $\tau = 6,00$, *d*, 1p., $J_{4'a,4'b} = 10,8$ Hz (H_a-C4') ; $\tau = 6,21$, *dd*, 1p. (H_b-
 C4') ; $\tau = 8,52$ et $8,68$, *2s*, $2 \times 3p$. (isopropylidène).

SM.: 287 (100), 166 (85), 402 (74) (M⁺-Me⁺), 304 (69,5), 138 (64), 43 (54),
 325 (51), 400 (38,5) (M⁺-NH₃), 333 (38,5), 85 (37,5), 417 (35,5) (M⁺).

C₁₈H₁₉O₇N₅ Calculé C 51,80 H 4,59 N 16,77%
 (417,38) Trouvé C 51,83 H 4,62 N 16,67%.

Carbamoyl-5-(0-isopropylidène-2',3'-β-D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitro-
phényl-1-pyrazole (48).

On place 358 mg (0,92 mmole) de carbométhoxy-5-pyrazole (41) et 20 ml de méthanol sec dans l'hémisphère d'une bombe à pression en verre. 10 ml d'ammoniac liquide préalablement trappé à -80° et séché sur Na sont distillés lentement pour barboter à travers la solution méthanolique. Après ajustage du second hémisphère, on laisse évoluer la solution méthanolique saturée sous agitation pendant deux jours. Une fois le méthanol évaporé sous vide, le résidu est extrait au CHCl₃, lavé (2 x 10 ml), séché (MgSO₄). Par évaporation du solvant on obtient 308 mg (89,5%) de carbamoyl-5-pyrazole (48) qui est recristallisé dans l'éther avec quelques gouttes d'éthanol.

CCM. : R_f = 0,5 (solvant 6).

F. = 159,6-161,0°.

$[\alpha]_D^{27} = -31,0^{\circ}$ (*c* = 0,6, CHCl₃).

UV. (CHCl₃) : 300 (12 500).

IR. : 2,96 μm ($\nu_{\text{N-H}}$), 598 μm ($\nu_{\text{C=O}}$ amide), 6,19, 6,26, 6,50, 6,57, 6,67 μm (aryle, pyrazole, NO_2), 7,24 et 7,30 μm (isopropylidène), 7,49 μm (NO_2), 5,98, 7,49, 11,64, 9,51, 6,57, 7,30, 9,29, 9,78, 6,50, 6,26 μm .

RMN. (CDCl_3 , 90 MHz) : 2m centrés sur $\tau = 1,77$ et 2,39, système AA'BB', 4p. (*p*-nitrophényle) ; $\tau = 3,22$, s, 1p. (H-C4) ; $\tau = 3,82$, s él., 2p. (NH_2) ; $\tau = 4,78$, dd, 1p., $J_{1',2'} \approx 0,9$ Hz, $J_{2',3'} = 6,2$ Hz (H-C2') ; $\tau = 4,87$, s él., 1p. (H-C1') ; $\tau = 5,16$, m, 1p., $J_{3',4'a} \approx 0,7$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,6$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,96$, dd, 1p., $J_{4'a,4'b} = 10,6$ Hz (H_a -C4') ; $\tau = 6,23$, dd, 1p. (H_b -C4') ; $\tau = 8,45$ et 8,64, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 359 (100) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 261 (44), 260 (29), 360 (24), 299 (22,5), 259 (17,5), 315 (14,5), 374 (13) (M^+), 138 (11), 188 (10,5).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ Calculé C 54,55 H 4,85 N 14,97%
(374,36) Trouvé C 54,66 H 4,91 N 15,07%.

Carbamoyl-4-(0-isopropylidène-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (49).

130 mg (0,33 mmole) de carbométhoxy-4-pyrazole (42) sont dissous dans 20 ml de méthanol anhydre à l'intérieur d'un hémisphère de bombe à pression que l'on plonge dans un bain à -80° pour y condenser 40 ml d'ammoniac préalablement trappé et séché sur Na. La bombe est soigneusement fermée et abandonnée 3 jours sous agitation à température ambiante. Le récipient est alors plongé dans un bain à -80° pour procéder à l'ouverture. Le méthanol est évaporé, le résidu extrait au CH_2Cl_2 , lavé (2 x 20 ml), La phase organique séchée (MgSO_4) est passée à sec abandonnant 109

(87%) de (49) que l'on recristallise dans un mélange chloroforme hexane.

CCM. : Rf = 0,4 (solvant 6).

F. = 221,3-223,7°.

$[\alpha]_D^{30} = -17,8^{\circ}$ ($c = 0,2$, pyridine).

UV. (CHCl₃) : 311 (16 500).

IR. : 2,91 μm ($\nu_{\text{N-H}}$), 5,97 μm ($\nu_{\text{C=O}}$ amide), 6,21, 6,27, 6,47, 6,60, 6,67 μm (aryle, pyrazole, NO₂), 7,20 et 7,29 μm (isopropylidène), 7,47 μm (NO₂) ; 7,52, 7,47, 5,97, 6,27, 6,47, 11,72, 7,67, 6,21, 9,30, 8,31 μm .

RMN. (pyridine-d₅, 100 MHz) : $\tau = 0,72$, s, 1p. (H-C5) ; 2m centrés sur $\tau = 1,64$ et 1,94, système AA'BB', 4p. (p-nitrophényle) ; $\tau = 1,82$, s, 2p. (NH₂) ; $\tau = 3,91$, s, 1p. (H-C1') ; $\tau = 4,32$, d, 1p., $J_{2'3'} = 6,0$ Hz (H-C2') ; $\tau = 4,88$, dd, 1p., $J_{3'4'b} = 3,8$ Hz (H-C3') ; $\tau = 5,78$, d, 1p., $J_{4'a,4'b} = 11,0$ Hz (H_a-C4') ; $\tau = 5,96$, dd, 1p. (H_b-C4') ; $\tau = 8,38$ et 8,60, 2s, 2 x 3p. (isopropylidène).

SM. : 299 (100), 215 (98), 316 (96), 244 (83,5), 359 (77,5) (M⁺-Me⁺), 282 (75), 374 (45) (M⁺), 232 (35), 356 (30), 257 (25).

C₁₇H₁₈N₄O₆ Calculé C 54,55 H 4,85 N 14,97%

(374,36) Trouvé C 54,57 H 4,83 N 14,85%.

RESUME ET CONCLUSIONS

Nous avons, au cours de ce travail, décrit la préparation de nombreux C-nucléosides à base pyrazole, isoxazole, tétrazine et furoxanne, produits que nous avons généralement obtenus par cycloaddition entre un dipolarophile et une nitrilimine ou un oxyde nitrile d'ose générés *in situ*. Les C-glycosides pyrazoliques sont de proches analogues de la pyrazomycine, un antibiotique naturel actif sur les virus et sur les tumeurs.

A partir de l'anhydro-2,5-aldéhydo-D-ribofurannose (4) nous rapportons dans le chapitre I la synthèse de l'hydrazone *syn* (7), des oximes *syn* (8) + *anti* (9) isolées par CCM. et de quelques alcènes obtenus par réaction de *Wittig*. Sur ces divers dérivés, nous avons tenté une étude par RMN. de la conformation adoptée par la molécule au niveau de la liaison σ sp^2-sp^3 $C_\beta-C_\gamma$. Pour les composés de configuration Z (alcènes *trans*, hydrazone et oxime *syn*) la position de l'équilibre conformationnel est conditionnée par des effets polaires. Leur intensité et leur sens dépend du caractère plus ou moins électrodonneur ou électroattracteur par résonance du substituant fixé sur l'atome hybridé sp^2 qui jouxte le carbone

C_β.

Le chapitre II est consacré à l'étude de l'halogénéation de l'hydrazone (7) et de l'oxime (8) + (9). Lors de la bromation de (7) nous pouvons mettre en évidence des intermédiaires *gem*-bromoazo (UV., RMN.) et prouver qu'il s'agit de diastéréoisomères (R) et (S). La prototropie de ces intermédiaires en bromure d'hydrazonoyle (17) suit, dans l'acide acétique 70%, une cinétique de premier ordre en UV. et en RMN., quoique beaucoup plus lente en UV.. Dans le chlorure de méthylène des traces catalytiques d'acide rendent les résultats erratiques. La chloration de l'oxime (8) + (9) nous a permis de mettre en évidence dans une solution (UV. et RMN. à température variable) trois dimères *gem*-chloronitroso de configuration (SS) (RR) et (RS), en équilibre avec leurs monomères (S) et (R) qui évolueront en chlorure d'oxime (24). La mise en évidence de ces intermédiaires *gem*-bromoazo et *gem*-chloronitroso prouve l'exactitude du mécanisme S_E2' proposé par *Scott et Hegarty* sur des bases cinétiques pour les hydrazones et déjà établi par *Tronchet et Le-Hong* sur des arguments synthétiques pour les oximes. L'induction asymétrique engendrée par l'halogénéation pourrait être reliée à l'équilibre conformationnel des produits de départ - hydrazone et oxime (voir chapitre I) - et au mode d'approche de l'halogène.

Le chapitre III est consacré à l'élaboration de C-nucléosides pyrazoliques et isoxazoliques. Nous avons montré que, contrairement aux observations faites avant nos propres travaux, le traitement par un magnésien acétylénique d'un bromure d'hydrazonoyle (ici (17)) ne conduit pas directement au pyrazole correspondant : nous avons toujours mis en évidence la formation, parfois exclusive, d'une hydrazone α-acétylénique qui se cyclise en milieu alcalin pour former le pyrazole attendu. La cinétique de cette cyclisation baso-catalysée a été étudiée.

Même dans des conditions classiques de cycloaddition dipolaire-1,3 - action du phénylacétylène sur le bromure d'hydrazonoyle (17) en

présence de triéthylamine - nous obtenons un mélange d'hydrazone α -acétylénique et de pyrazole. Une expérience avec du phénylacétylène deutérié nous a permis de prouver que le pyrazole était formé par cycloaddition et l'hydrazone par attaque nucléophile. Les deux réactions sont concurrentielles. Des tests bactériologiques sur deux pyrazoles libres, débarrassés de leur groupement O-isopropylidène, se sont révélés négatifs et des tests d'activité antivirale sont en cours.

Lors de la réaction du phénylacétylène et du chlorure d'oxime (24) ou plutôt de l'oxyde de nitrile correspondant généré *in situ*, deux mécanismes sont à nouveau en compétition : la cycloaddition conduisant à un glycosyl-3-isoxazole et l'addition nucléophile conduisant à une oxime α -acétylénique. Par cycloaddition entre l'oxyde de *para*-nitrobenzonitrile et l'alcyne terminal obtenu en allongeant d'une unité la chaîne carbonée de l'aldéhyde (4), nous isolons un glycosyl-5-isoxazole, autre type de C-nucléoside isoxazolique.

Dans le chapitre IV nous décrivons la formation de tétrazine "dimère de la nitrilimine" et de deux pyrazoles substitués en C4 ou en C5, lors de la réaction du propargylate de méthyle sur notre nitrilimine. Si la régiosélectivité de la cycloaddition est gouvernée par des facteurs orbitales il est surprenant de constater que le rapport de ces pyrazoles varie beaucoup avec les conditions opératoires.

Le chapitre V, est consacré à la préparation d'analogues structuraux plus proches encore de la pyrazomycine, obtenus surtout par amidification de divers C-nucléosides pyrazoliques porteurs d'un reste ester. On sait que lors des derniers stades de la synthèse *de novo* des nucléotides puriques il se forme des intermédiaires portant un groupe carbamoyle sur un ribosyl-imidazole : l'intérêt pharmacologique potentiel de nos C-nucléosides pyrazoliques substitués par un reste amide, qui sont de proches analogues de ces intermédiaires, est dès lors évident.

Le chapitre VI est consacré à des études de conformation et de dégradation sous impact électronique. Le cycle furannosique de tous nos produits bloqués se trouve dans la zone ${}^4T_0 \rightleftharpoons E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0$ du cycle conformationnel, celui des C-nucléosides libres ou acétylés dans la zone ${}^0E \rightleftharpoons {}^0T_1 \rightleftharpoons E_1$. L'UV. et la RMN. nous permettent de constater que l'écart à la coplanéité entre cycles pyrazole et aryle est important pour les pyrazoles substitués en C5 (gêne stérique). Quant à la conformation au niveau de la liaison base-sucre elle est largement conditionnée par la présence ou l'absence d'un substituant en C4 (*s-anti* lorsqu'un tel substituant est présent). L'étude de la conformation à l'état cristallin d'un C-glycoside pyrazolique est en cours (rayons X). Nous nous sommes spécialement attaché à cette étude conformationnelle sachant que l'activité de certains antibiotiques (cordycépine, tubercidine) et de certains C-nucléosides naturels (formycines) a été attribuée à leur conformation anormale.

En SM. nous avons pu établir les principales voies de dégradation qu'empruntent le phénylisoxazole et le phénylpyrazole décrits dans le chapitre III. Les pics (M-Me)⁺, (M-Me-58)⁺ et (M-Me-59)⁺ sont présents dans tous nos C-nucléosides pyrazoliques isopropylidénés alors que les autres pics détectés le sont dans la majorité des cas.

Il serait de plus possible de synthétiser d'autres types de C-glycosides à partir des produits décrits de cette thèse. La condensation entre l'urée, la thiourée ... et nos alcènes cyanovinyliques ou nos alcènes méthylthio-vinyliques après formylation permettrait d'accéder à des C-nucléosides pyrimidiniques. L'action du tétraacétate de plomb sur le dicarbamoylpyrazole devrait conduire à l'obtention de C-nucléosides puriques qui sont des antiviraux, des anticancéreux et des antigoutteux potentiels.

Nous disposons d'un choix assez étendu de C-nucléosides de bases diverses qui pourraient être soumis, une fois débloqués, à des tests systématiques spécialement en bactériologie, en virologie et en cancérologie. La présence d'un groupe nitro sur nombre d'entre eux n'est pas rédhibitoire puisque

l'on retrouve ce groupement dans des antibiotiques (chloramphénicol), des antiseptiques (nitrofurantoïne) des parasitocides (Ambilhar^R) ... [407]. D'autre part, la présence de reste carbamoylé sur certains C-glycosides est spécialement intéressante à en croire un brevet tout récent [408].

Indépendamment de leur utilité comme analogues de nucléosides naturels les C-nucléosides préparés devraient permettre d'accéder à des molécules thérapeutiquement actives par modification de la copule glucidique. Nombre de composés biologiquement importants comme les amines biogènes doivent en effet leur activité à la présence dans leur molécule d'un cycle aromatique ou hétéro-aromatique portant un chaînon aliphatique convenablement substitué. Les C-nucléosides préparés constituent d'excellents points de départ pour le "drug design" d'analogues de ces biomolécules.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] W.E. COHN, E. VOLKIN, *Nat.*, 167, 483 (1951).
- [2] F.F. DAVIS, F.W. ALLEN, *J. Biol. Chem.*, 227, 907 (1957).
- [3] Communication personnel à W.E. COHN, citée dans /4/.
- [4] W.E. COHN, *Biochim. Biophys. Acta*, 32, 569 (1959).
- [5] C. YU, F.W. ALLEN, *Biochim. Biophys. Acta*, 32, 393 (1959).
- [6] A.M. MICHELSON, W.E. COHN, *Biochemistry*, 1, 490 (1962).
- [7] R.W. HOLLEY, J. APGAR, G.A. EVERETT, J.T. MADISON, M. MARQUISEE, S.H. MERRILL, J.R. PENSWICK, A. ZAMIR, *Science*, 147, 1462 (1965).
- [8] G.R. PHILIPPS, *Nat.*, 223, 374 (1969).
- [9] R. SHAPIRO, R.W. CHAMBERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 3920 (1961).
- [10] D.M. BROWN, M.G. BURDON, R.P. SLATCHER, *Chem. Commun.*, 1965, 77.
- [11] D.M. BROWN, M.G. BURDON, R.P. SLATCHER, *J. Chem. Soc. (C)*, 1051 (1968).
- [12] U. LERCH, M.G. BURDON, J.G. MOFFATT, *J. Org. Chem.*, 36, 1507 (1971).
- [13] J.M. RICE, G.O. DUDEK, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 35, 383 (1969).
- [14] F.E. HRUSKA, A.A. GREY, I.C.P. SMITH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 214 (1970).

- [15] F.E. HRUSKA, A.A. GREY, I.C.P. SMITH, J. Amer. Chem. Soc., 92, 4088 (1970).
- [16] T.R. EMERSON, R.J. SWAN, T.L.V. ULBRICHT, Biochemistry, 6, 843 (1967).
- [17] D.C. ROHRER, M. SUNDARALINGAM, J. Amer. Chem. Soc., 92, 4950 (1970).
- [18] M. HORI, E. ITO, T. TAKITA, G. KOYAMA, T. TAKEUCHI, H. UMEZAWA, J. Antibiotics, Ser. A, 17, 96 (1964).
- [19] G. KOYAMA, H. UMEZAWA, J. Antibiotics, Ser. A, 18, 175 (1965).
- [20] S. AIZAWA, T. HIDAKA, N. OTAKE, H. YONEHARA, K. ISONO, N. IGARASHI, S. SUZUKI, Agr. Chem. Biol. (Tokyo), 29, 375 (1965).
- [21] R.K. ROBINS, L.B. TOWNSEND, F. CASSIDY, J.F. GERSTER, A.F. LEWIS, R.L. MILLER, J. Heterocycl. Chem., 3, 110 (1966).
- [22] G. KOYAMA, K. MAEDA, H. UMEZAWA, Y. IITAKA, Tetrahedron Lett., 597 (1966).
- [23] E.M. ACTON, K.J. RYAN, L. GOODMAN, Chem. Commun., 1970, 313.
- [24] M. BOBEK, J. FARKAS, F. SORM, Tetrahedron Lett., 52, 4611 (1970).
- [25] E.M. ACTON, K.J. RYAN, D.W. HENRY, L. GOODMAN, Chem. Commun., 1971, 986.
- [26] L.B. TOWNSEND, R.K. ROBINS, J. Heterocycl. Chem., 6, 459 (1969).
- [27] N. ISHIDA, M. HOMMA, K. KUMAGAI, Y. SCHIMIZU, S. MATSUMOTO, A. IZAWA, J. Antibiot., Ser. A, 20, 49 (1967).
- [28] J.T. WITKOWSKI, R.K. ROBINS, R.W. SIDWELL, L.N. SIMON, J. Med. Chem., 15, 1150 (1972).
- [29] H. UMEZAWA, M. MURASE, T. TAKEUCHI, Japan 1970, 25.101. 20 Aug. 1970, Appl. 30 Jan. 1965, C.A. 73, 120871 p (1970).
- [30] H. NISHIMURA, M. MAYAMA, Y. KOMATSU, H. KATO, N. SHIMAOKA, Y. TANAKA, J. Antibiotics, Ser. A, 17, 148 (1964).
- [31] Y. NAKAGAWA, H. KANO, Y. TSUKUDA, H. KOYAMA, Tetrahedron Lett., 42, 4105 (1967).

- [32] K.R. DARNALL, L.B. TOWNSEND, R.K. ROBINS, *Proceed. Natl. Acad. Sci., USA*, 57, 548 (1967).
- [33] L. KALVODA, J. FARKAS, F. SORM, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2297.
- [34] G. TRUMMLITZ, J.G. MOFFATT, *J. Org. Chem.*, 38, 1841 (1973).
- [35] S. MATSUURA, O. SHIRATORI, K. KATAGORI, *J. Antibiotics, Ser. A*, 17, 234 (1964).
- [36] R.H. WILLIAMS, D.C. DELONG, K. GERZON, M. GORMAN, M. HOEHN, *Chem. Eng. News* 15 Septembre 1969, 2ème congrès Intern. de chim. hétéro-cyclique, Montpellier (1969).
- [37] J. FARKAS, Z. FLEGELOVA, F. SORM, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2279.
- [38] G.E. GUTOWSKI, M.O. CHANEY, N.D. JONES, R.L. HAMILL, F.A. DAVIS, R.D. MILLER, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 51, 312 (1973).
- [39] E. WENKERT, E.W. HAGAMAN, G.E. GUTOWSKI, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 51, 318 (1973).
- [40] N.D. JONES, M.O. CHANEY, 9th International Congress of Crystallography, Kyoto, Japan (1972).
- [41] M.J. SWEENEY, G.E. GUTOWSKI, G.A. POORE, R.L. HAMILL, *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. Abstracts* p. 108 (1972).
- [42] T. HANEISHI, T. OKAZAKI, T. HARA, C. TAMURA, M. NOMURA, A. NAITO, I. SEKI, M. ARAI, *J. Antibiotics*, 24, 797 (1971).
- [43] K. SASAKI, Y. KUSAKABE, S. ESUMI, *J. Antibiot.* 25, 151 (1972).
- [44] P. GRIESS, G. HARROW, *Chem. Ber.*, 20, 281, 2205, 3111 (1887).
- [45] H. EL KHADEM, M.A.E. SHABAN, *Carbohydr. Res.*, 2, 178 (1966).
- [46] H. EL KHADEM, M.A.E. SHABAN, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 519.
- [47] R.M. HANN, C.S. HUDSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 66, 735 (1944).
- [48] H. EL KHADEM, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 18, 99 (1963).
- [49] H. EL KHADEM, *Adv. Carb. Chem.*, 20, 139 (1965).

- [50] H. EL KHADEM, M.M. MOHAMMED-ALI, J. Chem. Soc., 1963, 4929.
- [51] H. EL KHADEM, Z.M. EL SHAFEI, M.M. MOHAMMED-ALI, J. Org. Chem., 29, 1565 (1964).
- [52] H. EL KHADEM, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 25, 351 (1970).
- [53] H. EL KHADEM, M. SHABAN, N. NASSR, Carbohydr. Res., 23, 103 (1972).
- [54] R. GIGG, C.D. WARREN, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1903.
- [55] R. GIGG, C.D. WARREN, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2661.
- [56] B.R. BAKER, A.H. HAINES, J. Org. Chem., 28, 442 (1963).
- [57] W. MEYER zu RECKENDORF, N. WASSILIADOU-MICHELI, Chem. Ber., 101, 2294 (1968).
- [58] M. BOBEK, J. FARKAS, F. SORM, Coll. Czech. Chem. Commun., 31, 1414 (1966).
- [59] M. BOBEK, J. FARKAS, F. SORM, Tetrahedron Lett., 1968, 1543.
- [60] M. BOBEK, J. FARKAS, F. SORM, Coll. Czech. Chem. Commun., 34, 1690 (1969).
- [61] H. PAULY, E. LUDWIG, Z. Physiol. Chem., 121, 170 (1922).
- [62] F. GARCIA GONZALEZ, Adv. Carbohydr. Chem., 11, 97 (1956).
- [63] F. GARCIA GONZALEZ, A. GOMEZ SANCHEZ, J. GASH GOMEZ, An. Quim., 54 B, 519 (1958).
- [64] G. GARCIA GONZALEZ, A. GOMEZ SANCHEZ, Adv. Carbohydr. Chem., 20, 303 (1965).
- [65] A. GOMEZ SANCHEZ, J. GASH GOMEZ, An. Quim. 59 B, 131 (1963).
- [66] P. GIRARD, J. PARROD, Ann. Physiol. Physicochim. Biol., 7, 295 (1931).
- [67] J. PARROD, Ann. Chimie, 19, 205 (1933).
- [68] J. IGOLEN, T. HUYNH DINH, Chem. Commun., 1971, 1267.
- [69] J. IGOLEN, T. HUYNH DINH, A. KOLB, C. PEUREUR, Chim. Therapeut., 7, 207 (1972).

- [70] J.E. SCOTT, Carbohyd. Res., 14, 389 (1970).
- [71] B. HOLMBERG, Ark. Kemi., 7, 517 (1954).
- [72] B. HOLMBERG, Ark. Kemi., 7, 513 (1954).
- [73] R. BOGNAR, I. FARKAS, L. SZILAGYI, M. MENYHART, E.N. NEMES, I.F. SZABO, Acta Chim. Acad. Sc. Hung., 62, 179 (1969).
- [74] H. BEYER, U. SCHULTZ, Chem. Ber., 87, 78 (1954).
- [75] M.P. SCHUBERT, J. Biol. Chem., 130, 601 (1939).
- [76] W.A. BONNER, W. MEYER zu RECKENDORF, Chem. Ber., 94, 225 (1961).
- [77] W. J. HUMPHLETT, Carbohyd. Res., 6, 25 (1968).
- [78] J.C. JOCHIMS, Angew. Chem., 78, 980 (1966).
- [79] W.J. HUMPHLETT, Carbohyd. Res., 7, 431 (1968).
- [80] O. HINSBERG, F. FUNCKE, Chem. Ber., 26, 3092 (1893).
- [81] B. SCHILLING, Chem. Ber., 34, 902 (1901).
- [82] H. OHLE, Chem. Ber., 67, 155 (1934).
- [83] W.T. HASKINS, C.S. HUDSON, J. Amer. Chem. Soc., 61, 1266 (1939).
- [84] L.B. TOWNSEND, G.R. REVANKAR, Chem. Rev., 70, 389 (1970).
- [85] G. HENSEKE, M. WINTER, Chem. Ber., 89, 956 (1956).
- [86] G. HENSEKE, R. JACOBI, Ann., 684, 146 (1965).
- [87] H. OHLE, G.A. MELKONIAN, Chem. Ber., 74, 279 (1941).
- [88] G. HENSEKE, Z. Chem., 6, 329 (1966).
- [89] L. SATTLER, F.W. ZERBAN, G.L. CLARK, CHIA-CHEN CHU, J. Amer. Chem. Soc., 73, 5908 (1951).
- [90] R. BOGNAR, Z. KOLODYNSKA, L. SOMOGYI, Z. GYÖRGYDEAK, L. SZILAGYI, E.N. NEMES, Acta Chimica Academ. Sc. Hung., 62, 65 (1969).
- [91] L. SZILAGYI, R. BOGNAR, Carbohyd. Res., 15, 371 (1970).
- [92] S.J. THANNHAUSER, G. DORFMÜLLER, Chem. Ber., 47, 1304 (1914).

- [93] P. KARRER, R. SCHWYZER, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1041 (1949).
- [94] F. WEYGAND, H. SIMON, K.D. KEIL, H. MILLAUER, *Chem. Ber.*, 97, 1002 (1964).
- [95] R. HULL, *J. Chem. Soc.*, 1958, 4069.
- [96] M. BOBEK, J. FARKAS, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 34, 247 (1969).
- [97] H. EL KHADEM, *Carbohydrate Chemistry*, 164th ACS National Meeting, August 28-31 (1972).
- [98] Yu. A. ZHDANOV, L.A. UZLOVA, G.N. DOROFEENKO, G.I. KRAVCHENKO, *Zh. Obshch. Khim.*, 36, 1025 (1966).
- [99] R.E. HARMON, G. WELLMAN, S.K. GUPTA, *Carbohyd. Res.*, 11, 574 (1969).
- [100] C.D. HURD, W.A. BONNER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1972 (1945).
- [101] Yu. A. ZHDANOV, G.N. DOROFEENKO, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 113, 601 (1957).
- [102] Yu.A. ZHDANOV, *Conférence faite à l'Acad. Nauk. Kirg. SSR, Inst. Organ. Khim.*, 1961, 38; *CA*, 60, 9347e.
- [103] Yu.A. ZHDANOV, V.I. KORNILOV, G.V. BOGDANOVA, *Carbohyd. Res.*, 3, 139 (1966).
- [104] Yu. A. ZHDANOV, V.I. KORNILOV, G.N. DOROFEENKO, *Carbohyd. Res.*, 6, 414 (1968).
- [105] T. OGAWA, M. YASUI, M. MATSUI, *Agr. Biol. Chem.*, 36, 1443 (1972).
- [106] M.P. MERTES, J. ZIELINSKI, C. PILLAR, *J. Med. Chem.*, 10, 320 (1967).
- [107] R.S. KLEIN, M.P. KOTICK, K.A. WATANABE, J.J. FOX, *J. Org. Chem.*, 36, 4113 (1971).
- [108] W. ASBUN, S.B. BINKLEY, *J. Org. Chem.*, 31, 2215 (1966).
- [109] W. ASBUN, S.B. BINKLEY, *J. Org. Chem.*, 33, 140 (1968).
- [110] S. DAVID, A. LUBINEAU, *C.R. Acad. Sc., Ser. C*, 275, 331 (1972).
- [111] H. OHRUI, H. KUZUHARA, S. EMOTO, *Agr. Biol. Chem.*, 36, 1651 (1972).

- [112] F. MICHAEL, G. BAUM, Chem. Ber., 90, 1595 (1957).
- [113] M. SPRINZL, J. FARKAS, Coll. Czech. Chem. Comm., 32, 3787 (1967).
- [114] M.T. GARCIA-LOPEZ, G. GARCIA-MUNOZ, R. MADROÑERO, J. Heterocycl. Chem., 8, 525 (1971).
- [115] H. EL KHADEM, D. HORTON, M.H. MESHREKI, Carbohyd. Res., 16, 409 (1971).
- [116] J.G. BUCHANAN, A.R. EDGAR, M.J. POWER, Chem. Commun., 1972, 346.
- [117] J.M.J. TRONCHET, A. JOTTERAND, N. LE-HONG, Helv. Chim. Acta, 52, 2569 (1969).
- [118] J.M.J. TRONCHET, F. PERRET, Helv. Chim. Acta, 53, 648 (1970).
- [119] J.M.J. TRONCHET, A. JOTTERAND, Helv. Chim. Acta, 54, 1131 (1971).
- [120] J.M.J. TRONCHET, F. PERRET, Helv. Chim. Acta, 55, 2121 (1972).
- [121] J.M.J. TRONCHET, N. LE-HONG, Chimia, 27, 280 (1973).
- [122] J.M.J. TRONCHET, N. LE-HONG, Carbohyd. Res., 29, 311 (1973).
- [123] J.M.J. TRONCHET, A. JOTTERAND, N. LE-HONG, F. PERRET, S. THORNDALH-JACCARD, J. TRONCHET, J.M. CHALET, L. FAIVRE, C. HAUSSE, C. SEBASTIAN, Helv. Chim. Acta, 53, 1484 (1970).
- [124] J.M.J. TRONCHET, F. PERRET, Helv. Chim. Acta, 54, 683 (1971).
- [125] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, N. LE-HONG, P.F. LIVIO, Helv. Chim. Acta, 54, 921 (1971).
- [126] J.M.J. TRONCHET, E. MIHALY, Helv. Chim. Acta, 55, 1266 (1972).
- [127] J.M.J. TRONCHET, E. MIHALY, Carbohyd. Res., 31, 159 (1973).
- [128] J.M.J. TRONCHET, S. JACCARD-THORNDALH, L. FAIVRE, R. MASSARD, Helv. Chim. Acta, 56, 1303 (1973).
- [129] J.M.J. TRONCHET, R.E. MOSKALYK, Helv. Chim. Acta, 55, 2816 (1972).
- [130] H. ZINNER, Chem. Ber., 83, 275 (1950).
- [131] H. ZINNER, H. BRANDHOFF, H. SCHMANDKE, H. KRISTEN, R. HAUN, Chem. Ber., 92, 3151 (1959).

- [132] J. DEFAYE, T. REYNERS, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 50, 1625 (1968).
- [133] D. HORTON, M.J. MILLER, *J. Org. Chem.*, 30, 2457 (1965).
- [134] H.S. El KHADEM, D. HORTON, T.F. PAGE Jr, *J. Org. Chem.*, 33, 734 (1968).
- [135] D. HORTON, J.D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 13, 33 (1970).
- [136] D. HORTON, J.D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 10, 279 (1969).
- [137] J. DEFAYE, *Bull. Soc. Chim. France* 1964, 2686.
- [138] H. ZINNER, K. WESSELY, H. KRISTEN, *Chem. Ber.*, 92, 1618 (1959).
- [139] J. DEFAYE, D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, 14, 128 (1970).
- [140] S.J. ANGYAL, V.A. PICKLES, R. AHLUWALIA, *Carbohydr. Res.*, 3, 300 (1967).
- [141] J.M.J. TRONCHET, N. LE-HONG, F. PERRET, *Helv. Chim. Acta*, 53, 154 (1970).
- [142] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, H. EDER, N. LE-HONG, F. PERRET, J. PONCE J.-B. ZUMWALD, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1310 (1973).
- [143] J.-M. CHALET, Thèse de Doctorat ès Sciences, n^o 1583, Genève (1972).
- [144] J.M.J. TRONCHET, J.-M. CHALET, *Carbohydr. Res.*, 24, 283 (1972).
- [145] G. ROSENKRANZ, S. KAUFMANN, J. ROMO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 3689 (1949), J. ROMO, M. ROMERO, C.H. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, *ib.*, 73, 1528 (1951).
- [146] L. BRANDSMA, J.F. ARENS, "The Chemistry of the Ether Linkage", p. 576 (S. Patai Ed), Interscience Publ. London, N.-Y., Sydney (1967).
- [147] S. IMAIZUMI, S. MITSUI, "The Chemistry of Organic Compounds", 2, 48, (N. Kharash et C. Meyers, Ed), Pergamon Press (1966).
- [148] R. GRAF, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université de Genève, n^o 1613 (1974).
- [149] J.M.J. TRONCHET, R. GRAF, *Helv. Chim. Acta*, 55, 1141 (1972).
- [150] J.-M. BOURGEOIS, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université de Genève n^o 1562 (1973).

- [151] J. TRONCHET, Thèse N^o C.N.R.S., A.O. 8600, Faculté des Sciences et des Techniques, Université de Besançon (France) (1973).
- [152] J.M.J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, J.-M. BOURGEOIS, R. GRAF, J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 55, 803 (1972).
- [153] J.E. STODDART, "Stereochemistry of Carbohydrates" Wiley Interscience, New-York (1971). J.C.P. SCHWARZ, *Chem. Commun.* 1973, 505.
- [154] P.C. FREER, *Ann. Chem.*, 283, 291 (1894).
- [155] M.P. GRAMMATICAKIS, *Bull. Soc. Chim. France*, 438 (1947).
- [156] R. O'CONNOR, *J. Org. Chem.*, 26, 4375, 5208 (1961).
- [157] H. SIMON, W. MOLDENHAUER, *Chem. Ber.*, 100, 1949 (1967).
- [158] A. JOTTERAND, Thèse de Doctorat ès Sciences, n^o 1549, Université de Genève (1971).
- [159] K. BJAMER, S. FURBERG, C.S. PETERSEN, *Acta. Chem. Scand.*, 18, 587 (1964).
- [160] G.D. JOHNSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 2720 (1953).
- [161] F. RAMIREZ, A.F. KIRBY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 1037 (1954).
- [162] J.P. PHILLIPS, *J. Org. Chem.*, 27, 1443 (1962).
- [163] J.A. BALDROP, M. CONNOLY, *J. Chem. Soc. (B)*, 1967, 1081.
- [164] Z. RAPPOPORT, T. SHERADSKY, *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 277.
- [165] D.C. IFFLAND, M.P. MCANENY, D.J. WEBER, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 1703.
- [166] G.J. KARABATSOS, J.D. GRAHAM, F.M. VANE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 753 (1962).
- [167] G.J. KARABATSOS, R.A. TALLER, *Tetrahedron*, 24, 3923 (1968) et travaux antérieurs.
- [168] G.J. KARABATSOS, R.A. TALLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3624 (1963).
- [169] G.J. KARABATSOS, F.M. VANE, R.A. TALLER, N. HSI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 3351 (1964).

- [170] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, A. JOTTERAND, F. PERRET, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1660 (1971).
- [171] H. JACOBI, *Chem. Ber.*, 24, 697 (1891).
- [172] M.L. WOLFROM, A. THOMPSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 53, 622 (1931).
- [173] W.D. PHILLIPS, *Ann. N.Y., Acad. Sci.*, 70, 817 (1958).
- [174] E. LUSTIG, *J. Phys. Chem.*, 65, 491 (1961).
- [175] B. JERSLEV, *Nat.*, 180, 1410 (1957).
- [176] H. SAITO, N. NUKADA, M. OHNO, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 2124.
- [177] H. SAITO, N. NUKADA, M. OHNO, *J. Mol. Spectroscopy*, 18, 1 (1965).
- [178] H. SAITO, N. NUKADA, M. OHNO, *Can. J. Chem.*, 46, 2989 (1968).
- [179] G.J. KARABATSOS, R.A. TALLER, *Tetrahedron*, 24, 3347 (1968).
- [180] N. LE-HONG, Thèse, n^o C.N.R.S., A.O. 8357, Faculté des Sciences et des Techniques, Université de Besançon (France) (1973).
- [181] J.M.J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, N. LE-HONG, *Helv. Chim. Acta*, 54, 2615 (1971).
- [182] G.G. KLEINSPEHN, J.A. SUNG, S.A. STUDNIARZ, *J. Org. Chem.*, 32, 460 (1967).
- [183] L. ZECHMEISTER, W.H. MCNEELY, C. SOLYOM, *J. Amer. Chem. Soc.*, 64, 1923 (1942).
- [184] I. PEJKOVIC-TADIC, M. HRANISAVLJEVIC-JAKOVLJEVIC, S. NESIC, *J. Chromatogr.*, 21, 239 (1966).
- [185] M. HRANISAVLJEVIC-JAKOVLJEVIC, I. PEJKOVIC-TADIC, A. STOJILJKOVIC, *J. Chromatogr.*, 12, 70 (1963).
- [186] M. JERNEJCIC, J. KIDRIC-ZAJAS, M. KREMSER, L. PREMUR, *J. Chromatogr.*, 64, 371 (1962).
- [187] S. NESIC, Z. NIKIC, I. PEJKOVIC-TADIC, M. HRANISAVLJEVIC-JAKOVLJEVIC, *J. Chromatogr.*, 76, 185 (1973).

- [188] A.J.P. MARTIN, *Biochem. Soc. Symp.*, Cambridge, 3, 4 (1950).
- [189] E.C. BATE-SMITH, R.G. WESTALL, *Biochim. Biophys. Acta*, 4, 427 (1950).
- [190] R. CONSDEN, A.H. GORDON, A.J.P. MARTIN, *Biochem. J.*, 38, 224 (1944).
- [191] A. PALM, H. WERBIN, *Can. J. Chem.*, 31, 1004 (1953).
- [192] A. PALM, H. WERBIN, *Can. J. Chem.*, 32, 858 (1954).
- [193] H. SAUVAITRE, *Tetrahedron*, 27, 1859 (1971).
- [194] H. STAUDINGER, J. MEYER, *Helv. Chim. Acta*, 2, 635 (1919).
- [195] G. LUSCHER, *Dissertation Eidg. Techn. Hochschule, Zürich*, (1922).
- [196] G. WITTIG, M. RIEBER, *Ann.*, 562, 177 (1949).
- [197] G. WITTIG, G. GEISSLER, *Ann.*, 580, 44 (1953).
- [198] G. WITTIG, U. SCHOLLKOPK, *Chem. Ber.*, 87, 1318 (1954).
- [199] G. WITTIG, W. HAAG, *Chem. Ber.*, 88, 1654 (1955).
- [200] A.W. JOHNSON, "Ylids Chemistry", Academic Press, N.-Y. (1966).
- [201] M. SCHLOSSER, "Topics in Stereochemistry", 5, 1 Ed. by E. Eliel, N.L. Allinger, J. Wiley, (1970).
- [202] R.J. FERRIER, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 24, 262 (1969), Academic Press, N.-Y. (1969).
- [203] C.F. HAUSSER, T.W. BROOKS, M.L. MILES, R.A. RAYMOND, G.B. BUTLER, *J. Org. Chem.*, 28, 372 (1963).
- [204] P. DUFFNER, *Dissertation, Tübingen* (1957).
- [205] H.O. HOUSE, G.H. RASMUSSEN, *J. Org. Chem.*, 26, 4278 (1961).
- [206] H. GRISEBACH, R. SCHMIDT, *Angew. Chem., Intern. Ed.*, 11, 159 (1972).
- [207] A. ROSENTHAL, L.B. NGUYEN, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 2393.
- [208] A. ROSENTHAL, P. CATSOULACOS, *Can. J. Chem.*, 46, 2868 (1968).
- [209] A. ROSENTHAL, L.B. NGUYEN, *J. Org. Chem.*, 34, 1029 (1969).
- [210] A. ROSENTHAL, M. SPRINZL, *Can. J. Chem.*, 47, 4477 (1969).

- [211] A. ROSENTHAL, M. SPRINZL, *Can. J. Chem.*, 47, 3941 (1969).
- [212] A. ROSENTHAL, M. SPRINZL, *Can. J. Chem.*, 48, 3253 (1970).
- [213] A. ROSENTHAL, D.A. BAKER, *Tetrahedron Lett.*, 6, 397 (1969).
- [214] A. ROSENTHAL, M. SPRINZL, *Carbohydr. Res.*, 16, 337 (1971).
- [215] E.H. WILLIAMS, W.A. SZAREK, J.K.N. JONES, *Can. J. Chem.*, 47, 4467 (1969).
- [216] W.A. SZAREK, J.S. JEWELL, I. SZCZEREK, J.K.N. JONES, *Can. J. Chem.*, 47, 4473 (1969).
- [217] J.M.J. TRONCHET, E. DOELKER, B. BAEHLER, *Helv. Chim. Acta*, 52, 308 (1969).
- [218] J.M.J. TRONCHET, S. JACCARD-THORNDahl, B. BAEHLER, *Helv. Chim. Acta*, 52, 817 (1969).
- [219] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, R. GRAF, J. TRONCHET, *C.R. Acad. Sci., Paris*, 269, 420 (1969).
- [220] J.M.J. TRONCHET, J.M. CHALET, *Helv. Chim. Acta*, 53, 364 (1970).
- [221] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 53, 1463 (1970).
- [222] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, J.M. CHALET, R. GRAF, R. GURNY, J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 54, 687 (1971).
- [223] J.M.J. TRONCHET, J.M. CHALET, *Carbohydr. Res.*, 24, 263 (1972).
- [224] J.M.J. TRONCHET, R. GRAF, R. GURNY, *Helv. Chim. Acta*, 55, 613 (1972).
- [225] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, *Helv. Chim. Acta*, 55, 2112 (1972).
- [226] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 55, 2820 (1972).
- [227] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, D. SCHWARZENBACH, *Carbohydr. Res.*, 28, 129 (1973).
- [228] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, sous presse.
- [229] J.M.J. TRONCHET, D. SCHWARZENBACH, *Carbohydr. Res.*, 30, 395 (1973).
- [230] J.M.J. TRONCHET, C. COTTET, B. GENTILE, E. MIHALY, J.B. ZUMWALD, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1802 (1973).

- [231] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1718 (1971).
- [232] J.M.J. TRONCHET, J.M. BOURGEOIS, *Carbohydr. Res.*, 29, 373 (1973).
- [233] G. WITTIG, H.D. WEIGMANN, M. SCHLOSSER, *Chem. Ber.*, 94, 676 (1961).
- [234] G. WITTIG, A. HAAG, *Chem. Ber.*, 96, 1535 (1963).
- [235] J. SPEZIALE, D.E. BISSING, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3878 (1963).
- [236] S. TRIPPET, *Pure and Applied Chem.*, 9, 255 (1964).
- [237] J. LEVISALLES, *Bull. Soc., Chim. France*, 1958, 1021.
- [238] M. SCHLOSSER, K.E. CHRISTMANN, *Ann.*, 708, 1 (1967).
- [239] S. FLISZAR, R.F. HUDSON, G. SALVADORI, *Helv. Chim. Acta*, 46, 1580 (1963).
- [240] C. RUECHARDT, P. PANSE, S. EICHLER, *Chem. Ber.*, 100, 1144 (1967),
- [241] S. FLISZAR, R.E. HUDSON, G. SALVADORI, *Helv. Chim. Acta*, 47, 159 (1964).
- [242] G.P. SCHIEMENZ, H. ENGELHARD, *Chem. Ber.*, 94, 1373 (1961).
- [243] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, *Helv. Chim. Acta*, 54, 546 (1971).
- [244] W.A. SHEPPARD, "The Chemistry of the Cyano Group", Ed. Z. Rappoport et S. Patai, Interscience Publishers, London (1970).
- [245] J.D. SWALEN, C.A. REILLY, *J. Chem. Physics*, 37, 21 (1962).
- [246] G. WITTIG, M. SCHLOSSER, *Chem. Ber.*, 94, 1373 (1961).
- [247] R. GREENWALD, M. CHAYKOVSKY, E.J. COREY, *J. Org. Chem.*, 28, 1128 (1963).
- [248] E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL, G.A. MORRISON, "Conformational Analysis", Interscience Publishers (1965) et références citées.
- [249] L.M. JACKMAN, S. STERNHELL, *International Series of Monographs in Organic Chemistry*, 5, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd Ed., Pergamon Press (1969).
- [250] G.J. KARABATSOS, D.J. FENOGLIO, "Topics in Stereochemistry", Vol. 5, 167, Ed. by E.L. Eliel, N.L. Allinger, J. Wiley (1970).

- [251] S.S. BUTCHER, E.B. WILSON Jr, J. Chem. Phys., 40, 1671 (1964).
- [252] R.J. ABRAHAM, J.A. POPLÉ, Mol. Phys., 3, 609 (1960).
- [253] G.J. KARABATSOS, N. HSI, J. Amer. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
- [254] G.J. KARABATSOS, D.J. FENOGLIO, J. Amer. Chem. Soc., 91, 1124 (1969).
- [255] G.J. KARABATSOS, D.J. FENOGLIO, S.S. LANDE, J. Amer. Chem. Soc., 91, 3572 (1969).
- [256] G.J. KARABATSOS, D.J. FONOGLIO, J. Amer. Chem. Soc., 91, 3577 (1969) et références citées.
- [257] D. HORTON, M. NAKADATE, J.M.J. TRONCHET, Carbohyd. Res., 7, 56 (1968).
- [258] E.W. GARBISCH, J. Amer. Chem. Soc., 86, 5561 (1964).
- [259] A.A. BOTHNER-BY, H. GUNTHER, Discussions Faraday Society, 34, 127 (1962).
- [260] G.E. MACIEL, J.W. McIVER, N.S. OSTLUND, J.A. POPLÉ, J. Amer. Chem. Soc., 92, 4497 (1970).
- [261] J.M.J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, J. TRONCHET, Helv. Chim. Acta, sous presse.
- [262] R. HOFFMANN, Communication à J.M.J. TRONCHET du 12 Janvier 1972.
- [263] M. BARFIELD, J. Chem. Phys., 48, 4463 (1968).
- [264] G.P. NEWSOROFF, S. STERNHELL, Tetrahedron Lett., 1968, 6117.
- [265] G.J. KARABATSOS, R.A. TALLER, Tetrahedron, 24, 3557 (1968) et Ref. citée
- [266] G.J. KARABATSOS, N. HSI, Tetrahedron, 23, 1079 (1967).
- [267] IUPAC, Tentatives Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, Section E. Fundamental Stereochemistry, J. Org. Chem., 35, 2849 (1970).
- [268] O. EXNER, V. JCHLICKA, A. REISER, Coll. Czech. Chem. Commun., 24, 3207 (1959).
- [269] O. EXNER, Coll. Czech. Chem. Commun., 30, 652 (1965).
- [270] E.L. ELIEL, Bull. Soc. Chim. France, 1970, 517.

- [271] R. CIUSA, L. VECCHIOTTI, *Gazz.*, 46, 240 (1916).
- [272] F.D. CHATTAWAY, A.J. WALKER, *J. Chem. Soc.*, 127, 1687 (1925).
- [273] M. BUSCH, R. SCHMIDT, *Chem. Ber.*, 63, 1950 (1930).
- [274] F.L. SCOTT, D.A. CRONIN, *Tetrahedron Lett.*, 715 (1963).
- [275] R.N. BUTLER, F.L. SCOTT, *J. Chem. Soc. (C)* 239 (1967).
- [276] T. BACCHETTI, *Gazz.*, 91, 866 (1961).
- [277] M.S. GIBSON, *Tetrahedron*, 19, 1587 (1963).
- [278] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, J. PONCET, F. PERRET, A. JOTTERAND
Carbohydr. Res., sous presse.
- [279] A.F. HEGARTY, F.L. SCOTT, *Tetrahedron Lett.*, 3801 (1965).
- [280] A.F. HEGARTY, F.L. SCOTT, *J. Chem. Soc. (B)* 672 (1966).
- [281] A.F. HEGARTY, F.L. SCOTT, *J. Chem. Soc. (B)* 1031 (1966).
- [282] A.F. HEGARTY, F.L. SCOTT, *Chem. Commun.*, 521 (1967).
- [283] A.F. HEGARTY, F.L. SCOTT, *J. Org. Chem.*, 33, 753 (1968).
- [284] J.C. TOBIN, A.F. HEGARTY, F.L. SCOTT, *J. Chem. Soc. (B)* 2198 (1971).
- [285] J.M.J. TRONCHET, B. BAEHLER, F. PERRET, J. PONCET, *Carbohydr. Res.*,
sous presse.
- [286] R. MÖHLAU, C. HOFFMANN, *Chem. Ber.*, 20, 1504 (1887).
- [287] A. WERNER, H. BUSS, *Chem. Ber.*, 27, 2193 (1894).
- [288] O. PILOTY, *Chem. Ber.*, 31, 452 (1898).
- [289] O. PILOTY, H. STEINBOCK, *Chem. Ber.*, 35, 3101 (1902).
- [290] H. RHEINOLDT, M. DEWALD, *Ann.* 460, 305 (1928).
- [291] D.C. IFFLAND, G.X. CRINER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 4047 (1953).
- [292] C. WEYGAND, E. BAUER, *Ann.*, 459, 123 (1927).
- [293] C.P. FENIMORE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 3226 (1950).

- [294] C. DARWIN, D.C. HODGKIN, *Nat.*, 166, 827 (1950).
- [295] M.S. WEBSTER, *J.Chem. Soc.*, 1956, 2841.
- [296] B.G. GOWENLOCK, W. LÜTTKE, *Quart. Rev.*, 12, 321 (1958).
- [297] J.P. FREEMAN, *J. Org. Chem.*, 28, 2508, (1963).
- [298] N.V. SIDGWICK, I.T. MILLAR, H.D. SPRINGALL, "The Organic Chemistry of Nitrogen", 3ème édition, Clarendon Press, Oxford (1966) et Réf. citées.
- [299] P.A.S. SMITH, "The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds" Vol. II, Ed. W.A. Benjamin, N.-Y. (1966) et réf. citées.
- [300] G. CASNATI, A. RICCA, *Tetrahedron Lett.*, 327 (1967).
- [301] J.M.J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, N. LE-HONG, U. BURGER, *Carbohydr. Res.*, 29, 297 (1973).
- [302] R.S. CAHN, C.K. INGOLD, V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956).
- [303] N.A. PORTER, J.L. MARNETT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 4361 (1973).
- [304] C.E. JOHNSON, F.A. BOVEY, *J. Chem. Phys.* 29, 1012 (1958).
- [305] P.T. NARASIMHAN, M.T. ROGERS, *J. Phys. Chem.*, 63, 1388 (1959).
- [306] H.M. McCONNEL, *J. Chem. Phys.* 27, 226 (1957).
- [307] J.M.J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, N. LE-HONG, Résultats à publier.
- [308] P. TARTE, *Bull. Soc. Chim. Belge*, 63, 525 (1954).
- [309] D.D. McNICOL, R. WALLACE, J.C.D. BRAND, *Trans. Farad. Soc.*, 61, 1, (1965).
- [310] G.J. KARABATSOS, R.A. TALLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 4373 (1964).
- [311] I.D. PAOLINI, *Gazz.*, 61, 551 (1931).
- [312] J.M.J. TRONCHET, F. PERRET, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- [313] A.N. KOST, I.I. GRANDBERG, *Adv. in Heterocyclic Chem.*, 6, 347 (1966). et réf. citées.
- [314] L.C. BEHR, R. FUSCO, C.H. JARBOE, "Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings", Interscience, New-York, (1967).

- [315] G.D. ROSENGARTEN, *Ann.* 279, 237 (1894).
- [316] R. ROTHENBURG, *Chem. Ber.*, 27, 1097 (1894).
- [317] R. FUSCO, R. JUSTONI, *Gazz.*, 67, 3 (1937) et réf. suivantes.
- [318] P. GRUNANGER, M.R. LANGELLA, *Gazz.*, 90, 229 (1960).
- [319] R. FUSCO, G. BIANCHETTI, D. POCAR, *Gazz.*, 91, 1233 (1961).
- [320] G. BIANCHETTI, D. POCAR, *Gazz.*, 92, 799 (1962).
- [321] L.I. SMITH, *Chem. Rev.*, 23, 193 (1938).
- [322] R. HUISGEN, M. SEIDEL, J. SAUER, J.W. McFARLAND, G. WALLBILICH, *J. Org. Chem.*, 24, 892 (1959),
- [323] R. HUISGEN, K. ADELSBERGER, E. AUFDERHAAR, H. KNUPFER, G. WALLBILICH *Monatshefte für Chemie*, 98, 1618 (1967).
- [324] R. HUISGEN, H. KNUPFER, R. SUSTMANN, G. WALLBILICH, V. WEBERNDÖRFER, *Chem. Ber.*, 100, 1580 (1967) et réf. citées.
- [325] A. ECKELL, R. HUISGEN, R. SUSTMANN, G. WALLBILICH, D. GRASHEY, E. SPINDLER, *Chem. Ber.*, 100, 2192 (1967) et réf. citées.
- [326] R. HUISGEN, *Ang. Chem.*, 75, 604, 742 (1963) et réf. citées.
- [327] R. HUISGEN, *Bull. Soc. Chim. France* 1965, 3431 et réf. citées.
- [328] J. BASTIDE, J. HAMELIN, F. TEXIER, Y.V. QUANG, *Bull. Soc. Chim. France* 1973, 2555, 1973, 2871 et réf. citées.
- [329] R. JUSTONI, R. PESSINA, *Gazz.*, 85, 34 (1955).
- [330] N.K. KOCHETKOV, A.N. NESMEYANOV, N.S. SEMENOV, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk.* 1952, 87 ; *Chem. Abstr.* 47, 2167 (1953).
- [331] E. HOWARD, *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1800, 204.
- [332] C. WEYGAND, E. BAUER, *Ann.*, 459, 123 (1927).
- [333] A. QUILICO, M. FERRI, *Gazz.*, 59, 930 (1929).
- [334] A. QUILICO, "Isoxazoles and related compounds" dans *Five and Six Membered Compunds with Nitrogen and Oxygen*, R.H. Wiley, Interscience Publishers, New-York (1962).

- [335] C. GRUNDMANN, P. GRÜNANGER, *The Nitrile Oxides*, Springer Verlag, Berlin (1971) et réf. citées.
- [336] C. GRUNDMANN, J.M. DEAN, *Ang. Chem.* 76, 682 (1964).
- [337] C. GRUNDMANN, R. RICHTER, *J. Org. Chem.*, 33, 476 (1968),
- [338] G. JUST, K. DAHL, *Tetrahedron Lett.*, 2441 (1966).
- [339] H. WIELAND, L. SEMPER, *Chem. Ber.*, 39, 2522 (1906).
- [340] R. HOFFMANN, R.B. WOODWARD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 2046 (1965).
- [341] K. FUKUI, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 39, 498 (1966).
- [342] R.A. FIRESTONE, *J. Org. Chem.*, 33, 2285 (1968).
- [343] R.A. FIRESTONE, *J. Org. Chem.*, 37, 2181 (1972).
- [344] P. BELTRAME, C. VEGLIO, M. SIMONETTA, *J. Chem. Soc. (B)* 1967, réf. citée
- [345] E. STEPHAN, L. VO QUANG, Y. VO QUANG, *Bull. Soc. Chim.* 1972, 4781 ; *Tetrahedron Lett.*, 1973, 245 et réf. citées.
- [346] S. MOROCCHI, A. RICCA, A. ZAMAROTTI, G. BIANCHI, R. GANDOLFI, P. GRÜNANGER, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 3329.
- [347] A. BATTAGIA, A. DONDONI, A. MANGINI, *J. Chem. Soc. (B)*, 554 (1971).
- [348] S. MOROCCHI, A. RICCA, A. ZANAROTTI, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3215.
- [349] P. GRÜNANGER, M.R. LANGELLA, *Gazz.*, 90, 229 (1960).
- [350] A.F. HEGARTY, M.P. CASHMAN, F.L. SCOTT, *Chem. Commun.*, 1971, 684 ; *J. Chem. Soc., Perkin Transactions II*, 1972, 44.
- [351] S.P.L. SORENSEN, *Z. Biochem.*, 2, 21, 131 (1909) ; *Ergebnisse Physiologie* 12, 393 (1912).
- [352] R.E. DESSY, Y. OKUZUMI, A. CHEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 2899 (1962).
- [353] M. FETIZON, M. GOLFIER, *C.R. hebd. Séances Acad. Sci. /C/* 267, 900 (1968).
- [354a] L.J. HANKA, M.R. BURCH, *Antibiotics and Chemotherapy*, 10, 484 (1960).

- [354b] C.H. GRAY, E.L. TATUM, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, 30, 404 (1944).
- [355] J. ARMAND, *Bull. Soc. Chim. France* 1965, 882.
- [356] G. PALAZZO, *Gazz.*, 77, 214 (1947).
- [357] Z. HAMLET, M. RAMPERSAD, A.J. SHEARING, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2101.
- [358] A. DONDONI, A. MANGINI, S. GHERSETTI, *Tetrahedron Lett.* 1966, 4789.
- [359] A.R. KATRITZKY, S. ØKSNE, R. K. HARRIS, *Chem. Ind.*, 1961, 990.
- [360] F.B. MALLORY, A. CAMMARATA, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 61 (1966).
- [361] N.E. BOYER, G.M. CZERNIAK, H.S. GUTOWSKY, H.R. SNYDER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 4238 (1955).
- [362] E.J. COREY, P.L. FUCHS, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 3772.
- [363] J.M.J. TRONCHET, A. GONZALEZ, J.B. ZUMWALD, F. PERRET, *Helv. Chim. Acta* sous presse.
- [364a] F. RAMIREZ, N.B. DESAI, N. McKELVIE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 1745 (1962).
- [364b] C. RAULET, E. LEVAS, *Bull. Soc. Chim. France* 1971, 2598.
- [365] R. HUISGEN, *J. Org. Chem.*, 33, 2291 (1968).
- [366] R. SUSTMANN, Thèse München (1965).
- [367] M. CHRISTL, Thèse München (1969).
- [368] R. HUISGEN, R. SUSTMANN, G. WALLBILICH, *Chem. Ber.*, 100, 1786 (1967).
- [369] W. FLIEGE, Thèse München (1969).
- [370] S.D. ANDREWS, A.C. DAY, A.N. McDONALD, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 787.
- [371] A.C. DAY, R.N. INWOOD, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 1065.
- [372] K. FUKUI, *Acc. Chem. Res.*, 4, 57 (1971).
- [373] R. SUSTMANN, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 2717.
- [374] K.N. HOUK, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 8953 (1972).
- [375] J. BASTIDE, N. EL GHANDOUR, O. HENRI-ROUSSEAU, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4225.

- [376] J. SIMS, K.N. HOUK, J. Amer. Chem. Soc., 95, 5798 (1973).
- [377] K. BAST, M. CHRISTL, R. HUISGEN, V.W. MACK, Chem. Ber., 106, 3312 (1973) et réf. citées.
- [378a] J. BASTIDE, N. EL GHANDOUR, O. HENRI-ROUSSEAU, Bull. Soc. Chim., 1973, 2290
- [378b] J. BASTIDE, O. HENRI-ROUSSEAU, *Ib.*, 1973, 2294.
- [379] R. GREE, F. TONNARD, R. CARRIE, Tetrahedron Lett. 1974, 135.
- [380] R.F. HUDSON, G. KLOPMAN, Tetrahedron Lett., 1967, 1103.
- [381] O. EISENSTEIN, J.M. LEFOUR, NGUYEN TRONG ANH, Chem. Commun. 1971, 969.
- [382] E. BAMBERGER, J. GROB, Chem. Ber., 34, 523 (1901).
- [383] R.G. JONES, C.W. WHITEHEAD, J. Org. Chem., 20, 1342 (1955).
- [384] E.L. ALLRED, M.D. HURWITZ, J. Org. Chem., 30, 2376 (1965).
- [385] J.L. IMBACH, J.L. BARASCUT, B.L. KAM, C. TAPIERO, Tetrahedron Lett., 1974, 129 et réf. citées.
- [386] R.C. COOKSON, T.A. CRABB, J.J. FRANKEL, J. HUDEC, Tetrahedron supplément N^o 7, 335 (1966).
- [387] L.D. HALL, J.F. MANVILLE, Carbohydr. Res., 4, 271 (1967).
- [388] J.A. POPLÉ, A.A. BOTHNER-BY, J. Chem. Phys. 42, 1339 (1965) et réf. citées.
- [389] P.L. DURETTE, D. HORTON, Org. Magnetic Resonance, 3, 417 (1971). et réf. citées.
- [390] D. DAL MONTE, A. MANGINI, R. PASSERINI, Gazz., 86, 797 (1965).
- [391] J. ELGUERO, R. JACQUIER, H.C.N. TIEN DUC, Bull. Soc. Chim. France, 1966, 3744.
- [392] S. TABAK, I.I. GRANDBERG, A.N. KOST, Tetrahedron, 22, 2703 (1966).
- [393] B.M. LYNCH, Y.Y. HUNG, Canad. J. Chem., 1964, 1605.
- [394] J. ELGUERO, R. JACQUIER, H.C.N. TIEN DUC, Bull. Soc. Chim. France 1966, 3727.

- [395] D.M. BURNES, *J. Org. Chem.*, 21, 97 (1956).
- [396] E.A. BRAUDE, F. SONDHEIMER, *J. Chem. Soc.*, 1955, 3754.
- [397] J.P. RIOUX, C. CLEMENT, *Bull. Soc. Chim. France* 1970, 2139 et réf. citées ; J.P. RIOUX, C. CLEMENT, R. JACQUIER, G. TARRAGO, J. ELGUERO, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 2144 et réf. citées.
- [398] S.T. RAO, M. SUNDARALINGAM, "X-Ray Methods for determination of crystal structure, as applied to components of nucleic acids" in *Synthetic procedures in nucleic acid chemistry*, W.W. ZORBACH et R.S. TIPSON, Ed., 2, p. 399, J. Wiley Interscience (1973) et réf. citées.
- [399] T.L.V. ULBRICHT, "Optical rotatory dispersion of nucleosides and nucleotides" in *Synthetic procedures in nucleic acid chemistry*, W.W. ZORBACH et R.S. TIPSON, Ed., 2, p. 177, Wiley Interscience (1973) et réf. citées.
- [400] J.P. DAVIS, P.A. HART, *Tetrahedron*, 28, 2883 (1972).
- [401] J. DONOHUE, K.N. TRUEBLOOD, *J. Mol. Biol.* 2, 263 (1960).
- [402] M. SUNDARALINGAM, *Biopolymers*, 7, 821 (1969).
- [403] B.W. LIEBICH, Communication personnelle.
- [404] A. BUCHS, A. GLANGETAS, J.M.J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, sous presse.
- [405] D.C. DeJONGH, K. BIEMANN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 67 (1964).
- [406] P.F. CRAIN, J.A. McCLOSKEY, A.F. LEWIS, K.H. SCHRAM, L.B. TOWNSEND, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 843 (1973).
- [407] R. ROYER, *Chimie Thérapeutique* 1969, 389.
- [408] H.P. ALBRECHT, H. TAKEI, J.G. MOFFATT, Brevet allemand, 2305894, 6 Septembre 1973, CA 79, 137452 z.
- [409] W. MEYER zu RECKENDORF, *Chem. Ber.*, 96, 2019 (1963).

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION GENERALE</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
<u>INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE</u>	5
1.1.- C-NUCLEOSIDES NATURELS.	6
1.2.- C-NUCLEOSIDES SYNTHETIQUES	13
1.2.1.- Cyclisation interne	13
1.2.2.- Condensation intermoléculaire	15
1.2.3.- Cycloaddition dipolaire-1,3	26
<u>DEUXIEME PARTIE</u>	
<u>PARTIE GENERALE</u>	31
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE I	32
<u>CHAPITRE I</u>	
SYNTHESE DE L'ANHYDRO-2,5-O-ISOPROPYLIDENE-3,4-ALDEHYDO-D-RIBOSE (4) ET DE CERTAINS DE SES DERIVES	35

I.1.- PREPARATION DE L'ANHYDRO-2,5-0-ISOPROPYLIDENE-3,4- ALDEHYDO-D-RIBOSE (4)	35
I.1.1.- Généralités	35
I.1.2.- Synthèse du diisobutyldithioacétal du <i>D</i> -ribose (1) ...	36
I.1.3.- Synthèse du diisobutyldithioacétyl de l'anhydro-2,5- <i>D</i> - ribose (2)	38
I.1.4.- Synthèse du diisobutyldithioacétal de l'anhydro-2,5-0- isopropylidène-3,4- <i>D</i> -ribose (3)	40
I.1.5.- Synthèse de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-aldéhy- do- <i>D</i> -ribose (4)	40
I.2.- SYNTHÈSE DE DESOXY- ET DE DIDESOXY-ANHYDRO- <i>D</i> -RIBO-ALDI- TOLS.	43
I.2.1.- Synthèse de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4- <i>D</i> -ribo- pentane-tétrol-2,3,4,5- (5)	44
I.2.2.- Synthèse de l'anhydro-3,6-0-isopropylidène-4,5- <i>D</i> -ribo- hexane-tétrol-3,4,5,6 (6)	47
I.2.3.- Constantes $J_{\alpha,\beta}$ et configuration	47
I.2.4.- Mécanisme de l'hydrogénation désulfuration par le ni- ckel de <i>Raney</i>	48
I.3.- SYNTHÈSES DE LA <i>P</i> -NITROPHENYLHYDRAZONE (7) ET DE L'OXIME (8) + (9)	51
I.3.1.- Prototropie des hydrazones	52
I.3.2.- Isomérisie <i>syn/anti</i> des hydrazones	53
I.3.3.- <i>P</i> -Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-2,5-0-isopropyl- idène-3,4-aldéhydo- <i>D</i> -ribose (7)	54
I.3.4.- Equilibre <i>syn/anti</i> des oximes	59
I.3.5.- Séparation des isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> des oximes	62
I.3.6.- Oxime de l'anhydro-2,5-0-isopropylidène-3,4-aldéhydo- <i>D</i> -ribose <i>syn</i> (8) et <i>anti</i> (9)	63

III

I.4.- REACTION DE <i>WITTIG</i>	68
I.4.1.- Généralités sur la réaction de <i>Wittig</i>	69
I.4.2.- Alcènes et sucres ramifiés	70
I.4.3.- Mécanisme de la réaction de <i>Wittig</i>	72
I.4.4.- Stéréochimie de la réaction de <i>Wittig</i>	74
I.4.5.- Catalyse par les acides carboxyliques	77
I.4.6.- Stéréochimie et chimie des sucres	78
I.4.7.- Synthèse de l'anhydro-4,7-0-isopropylidène-5,6- <i>D</i> -ribo- tétrahydroxy-4,5,6,7-hepténo-2-nitrile <i>cis</i> (10) et <i>trans</i> (11)	81
I.4.8.- Prototropie allylique des alcènes cyanovinyliques	88
I.4.9.- Synthèses de l'anhydro-3,6-0-isopropylidène-4,5-méthyl- thio-1- <i>D</i> -ribo-hexène-1-tétrol-3,4,5,6 <i>cis</i> (13) et <i>trans</i> (14)	91
I.5.- ETUDE DE L'EQUILIBRE CONFORMATIONNEL AU NIVEAU DE LA LIAISON C-C $\sigma_{sp^2-sp^3}$	94
I.5.1.- Généralités	94
I.5.2.- Conformations de l'aldéhyde (4)	96
I.5.3.- Conformations des alcènes cyanovinyliques (10) + (11) et méthylthiovinyliques (13) + (14)	99
Constantes de couplage vicinales	99
Constantes de couplage allyliques	106
I.5.4.- Conformations de l'hydrazone <i>syn</i> (7) et des oximes <i>syn</i> (8) et <i>anti</i> (9)	109
I.5.5.- Conclusions	113
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II	114

CHAPITRE II

HALOGENATION DE L'HYDRAZONE (7) ET DES OXIMES (8) + (9). ETUDE DE LEURS INTERMEDIAIRES DE REACTIONS	117
II.1.1.- Généralités sur l'halogénéation des hydrazones	117
II.1.2.- Etude cinétique de la bromation des hydrazones	119
II.2.- GENERALITES SUR L'HALOGENATION DES OXIMES	122
II.3.- ETUDE DE LA BROMATION DE LA <i>P</i> -NITROPHENYLHYDRAZONE (7).	124
II.3.1.- Généralités	124
II.3.2.- Mise en évidence et preuves de la structure des intermédiaires <i>gem</i> -bromoazo	127
II.3.3.- Configuration absolue (R) et (S) des intermédiaires <i>gem</i> -bromoazo	132
II.3.4.- Prototropie des dérivés <i>gem</i> -bromoazo (15) et (16) en UV.	146
II.3.5.- Prototropie des dérivés <i>gem</i> -bromoazo (15) et (16) en RMN.	149
II.4.- ETUDE DE LA CHLORATION DE L'OXIME (8) + (9)	155
II.4.1.- Introduction cinétique	155
II.4.2.- Mise en évidence des dimères chloronitroso	157
II.4.3.- Mise en évidence des monomères chloronitroso	161
II.4.4.- Equilibration dimères $\rightleftharpoons$ monomères	162
II.4.5.- Configuration absolue des dimères et monomères <i>gem</i> -chloronitroso	164
II.5.- MECANISME ET STEREOCHIMIE DE L'HALOGENATION	171
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III	177

CHAPITRE III

ANALOGUES DE LA PYRAZOMYCINE ET C-NUCLEOSIDES ISOXAZOLIQUES. ETUDE D'UN MECANISME CONCURRENT DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3	179
III.1.- INTRODUCTION	179
III.2.- SYNTHÈSE DU NOYAU PYRAZOLE	181
III.2.1.- Généralités sur la synthèse du noyau pyrazole	181
III.2.2.- Généralités sur la synthèse de C-nucléosides pyrazoliques	184
III.3.- GENERALITES SUR LA SYNTHÈSE DU NOYAU ISOXAZOLE	186
III.4.- CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES-1,3	188
III.5.- SYNTHÈSES D'ANALOGUES DE LA PYRAZOMYCINE	193
III.5.1.- Action du bromure d'éthynylmagnésium sur le bromure d'hydrazonoyle (17)	193
III.5.2.- Mécanisme de l'éthynylation et origine du pyrazole (26) formé	198
III.5.3.- Cinétique UV. de la cyclisation de (25) en pyrazole (26)	199
III.5.4.- Action du phénylacétylène et du bromure de phényléthynylmagnésium sur le bromure d'hydrazonoyle (17)	201
III.5.5.- Cinétique en UV. de la cyclisation de (27) en phénylpyrazole (28)	205
III.5.6.- Mécanisme concurrent de la cycloaddition	207
III.5.7.- C-nucléosides débloqués et tests biologiques	214
III.6.- SYNTHÈSES DE C-NUCLEOSIDES ISOXAZOLIQUES	217
III.6.1.- Action du phénylacétylène sur le chlorure d'oxime (24) et mécanisme concurrent de la cycloaddition .	217
III.6.2.- Elaboration d'un diglycosylfuroxanne	220
III.6.3.- Généralités sur la synthèse d'un C-glycosyl-5-isoxazole (40)	224

III.6.4.- Préparation de l'alcène dibromé (38) et de l'alcyne (39)	225
III.6.5.- Synthèse du 5-glycosylisoxazole (40)	228
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE IV	230

CHAPITRE IV

REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3	231
IV.1.- GENERALITES	231
IV.2.- EFFETS STERIQUES ET ELECTRONIQUES	234
IV.3.- FACTEURS ORBITALAIRES	240
IV.4.- ACTION DU PROPARGYLATE DE METHYLE SUR LE BROMURE D'HYDRAZONOYLE (17)	243
IV.4.1.- Introduction	243
IV.4.2.- Propriétés des carbométhoxypyrazoles (41) et (42) ..	244
IV.4.3.- Tétrazine (43) : mécanisme de la formation et description	248
IV.5.- ETUDE DES FACTEURS INFLUENCANT LA REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION	252
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE V	258

CHAPITRE V

SYNTHESES D'AUTRES ANALOGUES DE LA PYRAZOMYCINE PAR MODIFICATION DU NOYAU PYRAZOLE	259
V.1.- INTRODUCTION	259
V.2.- ANALOGUES DISUBSTITUES DE LA PYRAZOMYCINE	260
V.2.1.- Préparation du dicarbométhoxypyrazole (44)	260
V.2.2.- Préparation du carbamoyl-5-carbométhoxy-4-pyrazole (45)	263
V.2.3.- Préparation du carbométhoxy-4-carboxy-5-pyrazole (46)	265
V.2.4.- Préparation du dicarbamoylpyrazole (47)	266

V.3.- ANALOGUES MONOSUBSTITUES DE LA PYRAZOMYCINE	267
V.3.1.- Préparation du carbamoyl-5-pyrazole (48)	267
V.3.2.- Préparation du carbamoyl-4-pyrazole (49)	267
CHAPITRE VI	
ANALYSE CONFORMATIONNELLE. ETUDES DE DEGRADATION SOUS IMPACT ELECTRONIQUE	269
VI.1.- INTRODUCTION	269
VI.2.- ETUDE CONFORMATIONNELLE EN SOLUTION	270
VI.2.1.- Configuration anomérique et conformation du cycle furannosique des composés bloqués par un cycle dioxolanne	270
VI.2.2.- Conformation du cycle furannosique des C-nucléosides libres ou acétylés	273
VI.2.3.- Constante de couplage géminale $^2J_{4,4}$	275
VI.2.4.- Etude de l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison C-C $\sigma_{sp^2-sp^3}$	277
VI.2.5.- Influence de la nature des substituants du noyau py- razole sur sa conformation	277
VI.3.- ISOMERIE <i>S-SYN-S-ANTI</i> AU NIVEAU DE LA LIAISON BASE- SUCRE	281
VI.4.- ETUDE DE LA DEGRADATION PAR SM.	287
VI.4.1.- Généralités	287
VI.4.2.- Fragmentation du phénylisoxazole (35)	288
VI.4.3.- Fragmentation du phénylpyrazole (28)	296
VI.4.4.- Fragmentation des autres pyrazoles isopropylidénés .	296

TROISIEME PARTIE

<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	301
GENERALITES	303
CHAPITRE I	307
CHAPITRE II	323
CHAPITRE III	331
CHAPITRE IV	352
CHAPITRE V	357
 RESUME ET CONCLUSIONS	 367
 BIBLIOGRAPHIE	 373

